

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης
των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Εισαγωγή

Το Flolan περιέχει νατριούχο εποπροστενόλη (epoprostenol sodium) η οποία είναι το όξινο νιτρικό άλας της εποπροστενόλης, μια προσταγλανδίνης φυσιολογικά παραγόμενης από τα αιμοφόρα αγγεία. Πρόκειται για ισχυρό αναστολέα της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων καθώς και για ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα.

Η νατριούχος εποπροστενόλη ενδείκνυται για χρήση στην αιμοκάθαρση όταν η χρήση ηπαρίνης εγκυμονεί υψηλό κίνδυνο πρόκλησης ή επιδείνωσης αιμορραγίας. Η νατριούχος εποπροστενόλη ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ).

Το Flolan έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στα ακόλουθα κράτη μέλη: Αυστρία, Βέλγιο, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Εσθονία, Γαλλία, Ιρλανδία, Ιταλία, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Κάτω Χώρες, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο, καθώς και στη Νορβηγία.

Το Flolan συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων για την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Λόγω των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα ως άνω αναφερόμενα προϊόντα (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στις 15 Ιουνίου 2011 στη γραμματεία των CHMP/EMA επίσημη διαδικασία παραπομπής, με βάση το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις αποκλίνουσες ΠΧΠ και τα φύλλα οδηγιών χρήσης σε ολόκληρη την ΕΕ.

Η CHMP αξιολόγησε τις εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος που πρότεινε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του προϊόντος λαμβάνοντας υπόψη τις ισχύουσες εθνικές πληροφορίες και τα υφιστάμενα επιστημονικά δεδομένα και εξέτασε τις ενδείξεις για έκαστη ιατρική πάθηση χωριστά. Το Flolan ενδείκνυται για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) και για την αιμοκάθαρση. Ο ΚΑΚ προσκόμισε τις διαθέσιμες κλινικές μελέτες για τις δύο αυτές ενδείξεις, συνοδευόμενες από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, τα οποία η CHMP εξέτασε από άποψη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Οι κύριες διαφορές εντοπίστηκαν στις ακόλουθες παραγράφους της ΠΧΠ:

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Η παράγραφος αυτή ήταν μεταξύ εκείνων που είχε διαπιστωθεί ότι χρήζουν εναρμόνισης. Οι ενδείξεις που έχουν εγκριθεί στα διάφορα κράτη μέλη είναι: πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και αιμοκάθαρση. Ζητήθηκε από τη CHMP να αξιολογήσει τα διαθέσιμα δεδομένα για τις ενδείξεις και να επιβεβαιώσει τη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες που παρουσίασε ο ΚΑΚ και εξετάστηκαν κατά την αξιολόγηση της παρούσας διαδικασίας ήταν τα ακόλουθα.

Μελετήθηκαν συνεχείς χρόνιες εγχύσεις εποπροστενόλης σε ασθενείς με ιδιοπαθή ή κληρονομική πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) σε δύο προοπτικές, ανοιχτές, τυχαίοποιημένες δοκιμές διάρκειας 8 και 12 εβδομάδων (N=25 και N=81, αντίστοιχα), στις οποίες η συμβατική θεραπεία συνδυασμένη με εποπροστενόλη συγκρίθηκε με τη συμβατική θεραπεία χωρίς εποπροστενόλη. Η συμβατική θεραπεία ποίκιλλε μεταξύ των ασθενών και περιελάμβανε ορισμένα ή όλα από τα ακόλουθα: αντιπηκτικά σε σχεδόν όλους τους ασθενείς, από του στόματος χορηγούμενα αγγειοδιασταλτικά, διουρητικά και διγοξίνη στο ήμισυ έως τα δύο τρίτα των ασθενών, καθώς και συμπληρωματικό οξυγόνο στους μισούς περίπου ασθενείς. Εκτός από 2 ασθενείς λειτουργικού σταδίου II κατά New York Heart Association (NYHA), όλοι οι ασθενείς ήταν είτε λειτουργικού σταδίου III είτε λειτουργικού σταδίου IV. Καθώς τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στις δύο μελέτες, περιγράφονται τα συνολικά αποτελέσματα. Οι συνδυαστικές μέσες αρχικές

τιμές της δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών για την ομάδα της συμβατικής θεραπείας χωρίς εποπροστενόλη και την ομάδα της συμβατικής θεραπείας με εποπροστενόλη ήταν 266 μέτρα και 301 μέτρα αντίστοιχα.

Οι βελτιώσεις συγκριτικά με την αρχική τιμή στον καρδιακό δείκτη ($0,33$ έναντι $-0,12$ L/min/m²), στον συστολικό όγκο ($6,01$ έναντι $-1,32$ mL/παλμό), στον αρτηριακό κορεσμό οξυγόνου ($1,62$ έναντι $-0,85\%$), στη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση ($-5,39$ έναντι $1,45$ mm Hg), στη μέση πίεση δεξιάς κοιλίας ($-2,26$ έναντι $0,59$ mm Hg), στη συνολική πνευμονική αντίσταση ($-4,52$ έναντι $1,41$ Wood U), στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση ($-3,60$ έναντι $1,27$ Wood U), και στη συστηματική αγγειακή αντίσταση ($-4,31$ έναντι $0,18$ Wood U) παρουσίαζαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε χρόνια εποπροστενόλη και σε εκείνους στους οποίους δεν χορηγήθηκε. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη μέση συστηματική αρτηριακή πίεση μεταξύ των δύο ομάδων ($-4,33$ έναντι $-3,05$ mm Hg). Σε μια ανοιχτή μη τυχαιοποιημένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι εν λόγω αιμοδυναμικές βελτιώσεις εξακολουθούσαν να υφίστανται με τη χορήγηση εποπροστενόλης επί τουλάχιστον 36 μήνες.

Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στην ικανότητα άσκησης ($p=0,001$), όπως μετρήθηκε κατά τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6MWT) σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν συνεχώς ενδοφλέβια εποπροστενόλη και συμβατική θεραπεία ($N=52$) επί 8 ή 12 εβδομάδες σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν μόνο συμβατική θεραπεία ($N=54$) (συνδυαστική μεταβολή στις εβδομάδες 8 και 12 από την αρχική - μέση τιμή: 49 έναντι -4 μέτρων, μέσος όρος: 55 έναντι -4 μέτρων). Οι βελτιώσεις ήταν εμφανείς από την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Στο τέλος της περιόδου θεραπείας στη μελέτη των 12 εβδομάδων, ο χρόνος επιβίωσης βελτιώθηκε στους ασθενείς λειτουργικού σταδίου III και IV κατά NYHA. Οκτώ από τους 40 ασθενείς (ποσοστό 20%) που έλαβαν αποκλειστικά συμβατική θεραπεία απεβίωσαν, ενώ δεν απεβίωσε κανείς από τους 41 ασθενείς που έλαβαν εποπροστενόλη ($p=0,003$).

Μελετήθηκαν οι συνεχείς χρόνιες εγχύσεις εποπροστενόλης σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση/διάφορες μορφές σκληροδερμίας (PAH/SSD) σε μια προοπτική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων στην οποία η συμβατική θεραπεία με εποπροστενόλη ($N = 56$) συγκρίθηκε με τη συμβατική θεραπεία χωρίς εποπροστενόλη ($N = 55$). Εκτός από πέντε ασθενείς λειτουργικού σταδίου II κατά NYHA, όλοι οι ασθενείς ήταν είτε λειτουργικού σταδίου III είτε λειτουργικού σταδίου IV. Η συμβατική θεραπεία ποίκιλλε μεταξύ των ασθενών και περιελάμβανε ορισμένα ή όλα από τα ακόλουθα: αντιπηκτικά σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, συμπληρωματικό οξυγόνο και διουρητικά στα δύο τρίτα των ασθενών, από του στόματος χορηγούμενα αγγειοδιασταλτικά σε ποσοστό 40% των ασθενών, καθώς και διγοξίνη στο ένα τρίτων των ασθενών. Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η βελτίωση των επιδόσεων στη δοκιμασία 6MWT. Η μέση αρχική τιμή για την ομάδα της συμβατικής θεραπείας χωρίς εποπροστενόλη και για την ομάδα της συμβατικής θεραπείας με εποπροστενόλη ήταν 240 μέτρα και 270 μέτρα αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στον καρδιακό δείκτη (CI) και στατιστικά σημαντική μείωση στη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (PAP_m), στη μέση πίεση της δεξιάς κοιλίας (RAP_m), στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) και στη μέση συστηματική αρτηριακή πίεση (SAP_m) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς στους οποίους η εποπροστενόλη χορηγήθηκε χρόνια έναντι εκείνων στους οποίους δεν χορηγήθηκε.

Στο διάστημα των 12 εβδομάδων παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά ($p<0,001$) στη μεταβολή από την αρχική τιμή σε ό,τι αφορά τη δοκιμασία 6MWT στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας με εποπροστενόλη σε σχέση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας χωρίς εποπροστενόλη (μέση τιμή: $63,5$ έναντι $-36,0$ μέτρων, μέσος όρος: $42,9$ έναντι $-40,7$ μέτρων).

Εμφανείς ήταν οι βελτιώσεις σε ορισμένους ασθενείς στο τέλος της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας. Η αύξηση στην ικανότητα άσκησης συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική βελτίωση στη δύσπνοια, όπως μετρήθηκε με τον δείκτη δύσπνοιας Borg. Την εβδομάδα 12, το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA βελτιώθηκε σε 21 εκ των 51 ασθενών (ποσοστό 41%) στους οποίους χορηγήθηκε εποπροστενόλη και σε κανέναν από τους 48 ασθενείς που ακολούθησαν αποκλειστικά τη συμβατική θεραπεία. Εντούτοις, στους περισσότερους ασθενείς αμφότερων των ομάδων θεραπείας δεν σημειώθηκε αλλαγή λειτουργικού σταδίου ($28/51$ [55%] με εποπροστενόλη και $35/48$ [73%] με αποκλειστικά συμβατική θεραπεία), ενώ η κατάσταση επιδεινώθηκε

σε 2/51 ασθενείς (ποσοστό 4%) που έλαβαν εποπροστενόλη και σε 13/48 (ποσοστό 27%) που έλαβαν αποκλειστικά συμβατική θεραπεία.

Αναφορικά με την αιμοκάθαρση, ο ΚΑΚ παρουσίασε επισκόπηση 14 κλινικών μελετών οι οποίες διερευνούσαν τη χρήση εποπροστενόλης στην αιμοκάθαρση: τρεις διασταυρούμενες μελέτες, έξι μείζονες ελεγχόμενες μελέτες και πέντε επείγουσες, επίσης γνωστές ως μελέτες ευρείας πρόσβασης.

Σε δύο μελέτες (30 και 31) εξετάστηκε το ενδεχόμενο τα αιμοπετάλια των ασθενών να αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στην επαναλαμβανόμενη χρήση εποπροστενόλης και, κατ' επέκταση, με την παρατεταμένη χρήση να διακυβεύεται η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης. Εποπροστενόλη ή ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια έκαστης αιμοκάθαρσης, επί ένα μήνα στη μελέτη 30 και επί δύο μήνες στη μελέτη 31. Όπως προέκυψε από την αφαίρεση αζώτου ουρίας του αίματος (BUN), κρεατινίνης και καλίου κατά την αιμοκάθαρση, καθώς και από τις αλλαγές στο σωματικό βάρος, δεν υπήρξε ένδειξη μείωσης της αποτελεσματικότητας με την επαναλαμβανόμενη χρήση εποπροστενόλης ή ηπαρίνης.

Σε μείζονες ελεγχόμενες μελέτες και σε επείγουσες μελέτες, σημειώθηκαν οξεία επεισόδια θρόμβωσης σε περίπου 9% (n=56) του συνόλου των αιμοκαθάρσεων με εποπροστενόλη και σε <1% (n=1) των αιμοκαθάρσεων με ηπαρίνη. Οι περισσότερες από τις αιμοκαθάρσεις με εποπροστενόλη (67%) που απαιτούσαν αντικατάσταση τεχνητού νεφρού ολοκληρώθηκαν ακολούθως με εποπροστενόλη χωρίς να παρατηρηθεί θρόμβωση. Ωστόσο, 9 εκ των 27 αιμοκαθάρσεων με εποπροστενόλη αποδείχτηκαν ανεπιτυχείς κατόπιν πολλαπλών προσπαθειών.

Για τη διερεύνηση της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης διενεργήθηκαν δύο μείζονες προοπτικά ελεγχόμενες μελέτες (19 και 27) και 5 επείγουσες μελέτες. Οι ασθενείς εντάχθηκαν σε 1 από τις 4 ομάδες κινδύνου αιμορραγίας πριν από την πραγματοποίηση της πρώτης αιμοκάθαρσης της μελέτης. Έκαστος ασθενής υπεβλήθη τυχαία σε μια σειρά αιμοκαθάρσεων με ηπαρίνη ή εποπροστενόλη και υπεβλήθη σε έως 6 αιμοκαθάρσεις ανά συμμετοχή στη μελέτη 19, και σε έως 3 αιμοκαθάρσεις ανά συμμετοχή στη μελέτη 27.

Οι ασθενείς που διέτρεχαν πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας αξιολογήθηκαν σε μείζονες ελεγχόμενες μελέτες. Δώδεκα ασθενείς που διέτρεχαν πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας υπεβλήθησαν σε 35 αιμοκαθάρσεις με εποπροστενόλη και 11 ασθενείς σε 28 αιμοκαθάρσεις με ηπαρίνη. Στις επείγουσες μελέτες, 16 ασθενείς υπεβλήθησαν σε 24 αιμοκαθάρσεις με εποπροστενόλη. Μετά τον συνδυασμό όλων των αιμοκαθάρσεων κάθε θεραπείας (ηπαρίνη ή εποπροστενόλη), οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ηπαρίνη και παρουσίασαν αιμορραγία την ημέρα πριν από την αιμοκάθαρση (-24-0 ώρες), την ημέρα της αιμοκάθαρσης (0-24 ώρες) και την επομένη της αιμοκάθαρσης (24-48 ώρες) ήταν περισσότεροι από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εποπροστενόλη κατά τα ίδια χρονικά διαστήματα.

Οι ασθενείς που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ακριβώς πριν από την πρώτη αιμοκάθαρση της μελέτης, οι οποίοι όμως είχαν παρουσιάσει αιμορραγία κατά τις 3 προηγούμενες ημέρες, ταξινομήθηκαν στην κατηγορία πολύ υψηλού κινδύνου αιμορραγίας. Δεκαεννέα ασθενείς υπεβλήθησαν σε 51 αιμοκαθάρσεις με ηπαρίνη και 19 σε 44 αιμοκαθάρσεις με εποπροστενόλη σε μείζονες ελεγχόμενες μελέτες. Οκτώ ασθενείς υπεβλήθησαν σε 21 αιμοκαθάρσεις με εποπροστενόλη σε επείγουσες μελέτες.

Σε μείζονες ελεγχόμενες μελέτες, μετά τον συνδυασμό όλων των αιμοκαθάρσεων, οι ασθενείς που έλαβαν εποπροστενόλη και παρουσίασαν αιμορραγία κατά τις ημέρες πριν, κατά και μετά την αιμοκάθαρση ήταν ελαφρώς περισσότεροι από εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη κατά τα ίδια χρονικά διαστήματα. Δεν υπάρχουν σαφείς και συνεκτικές ενδείξεις που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η μία ή η άλλη θεραπεία παρουσίασαν συχνότερα βελτίωση ή σπανιότερα επιδεινώση.

Σε επείγουσες μελέτες, συγκριτικά με την αξιολόγηση πριν από κάθε αιμοκάθαρση, η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών γενικά μειώθηκε με κάθε αιμοκάθαρση με εποπροστενόλη. Από τους ασθενείς που συνέχισαν να παρουσιάζουν αιμορραγία, η σοβαρότητα γενικά βελτιώθηκε συχνότερα και επιδεινώθηκε σπανιότερα σε όσους είχε χορηγηθεί ηπαρίνη σε μείζονες ελεγχόμενες μελέτες.

Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η αιμοκάθαρση με εποπροστενόλη είχε σταθερά ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Οι αιμορραγίες σταμάτησαν στους περισσότερους ασθενείς που ελάμβαναν εποπροστενόλη, ενώ σε εκείνους που συνέχισαν να παρουσιάζουν αιμορραγίες, η σοβαρότητα των αιμορραγιών βελτιώθηκε συχνότερα απ' ό,τι στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αιμοκάθαρση με ηπαρίνη.

Μετά από εξέταση των δεδομένων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, η CHMP συμφώνησε στην ακόλουθη διατύπωση σχετικά με τις τελικές ενδείξεις του Flolan για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και την αιμοκάθαρση:

Το Flolan ενδείκνυται για

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Το Flolan ενδείκνυται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) (ιδιοπαθή ή κληρονομική ΠΑΥ και ΠΑΥ σχετιζόμενη με παθήσεις του συνδετικού ιστού) σε ασθενείς με συμπτώματα λειτουργικού σταδίου III-IV, σύμφωνα με την ταξινόμηση της ΠΟΥ, για τη βελτίωση της ικανότητας άσκησης (βλ. παράγραφο 5.1).

Αιμοκάθαρση

Το Flolan ενδείκνυται για χρήση στην αιμοκάθαρση σε επείγουσες περιπτώσεις όταν η χρήση ηπαρίνης ενέχει υψηλό κίνδυνο πρόκλησης ή επιδείνωσης αιμορραγίας ή όταν η ηπαρίνη αντενδείκνυται για άλλους λόγους (βλ. παράγραφο 5.1).

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Στην παράγραφο 4.2 διαπιστώθηκαν διαφορές στις ΠΧΠ μεταξύ των κρατών μελών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι διαφορές οφείλονται σε διαφορές στις ενδείξεις. Η χρήση του Flolan σε παιδιά και ηλικιωμένους δεν έχει εναρμονιστεί.

Η CHMP αξιολόγησε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν και συνέστησε την αναδιάρθρωση της εν λόγω παραγράφου με τον διαχωρισμό της δοσολογίας στη χορήγηση εποπροστενόλης για ΠΑΥ κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμης (οξείας) διακύμανσης της δόσης έναντι μακροπρόθεσμης συνεχούς έγχυσης.

Για την αιμοκάθαρση, η CHMP συνέστησε την προσθήκη στις Πληροφορίες Προϊόντος της ένδειξης ότι το Flolan είναι κατάλληλο μόνο για συνεχή έγχυση, είτε ενδοαγγειακά είτε στο αίμα της συσκευής αιμοκάθαρσης. Συμφώνησε επίσης σχετικά με το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα έγχυσης σε ενήλικες.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Υπάρχουν διαφορές τόσο στη διατύπωση των αντενδείξεων μεταξύ των κρατών μελών όσο και στις λεπτομέρειες που παρέχονται αναφορικά με τις εν λόγω αντενδείξεις.

Η CHMP αξιολόγησε τα δεδομένα που προέκυψαν από τις διαθέσιμες κλινικές μελέτες, τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και συμφώνησε με τις εξής αντενδείξεις:

Το Flolan αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οιοδήποτε εκ των εκδόχων του, καθώς και σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που οφείλεται σε σοβαρή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Το Flolan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται χρόνια σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν πνευμονικό οίδημα κατά τη διακύμανση δόσης.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στην παράγραφο 4.4 υπάρχουν διαφορές στις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, καθώς και στις λεπτομέρειες που παρέχονται αναφορικά με τις εν λόγω προειδοποιήσεις/προφυλάξεις. Μεταξύ των διαφορών που έχουν διαπιστωθεί περιλαμβάνεται, σε περιστατικά κατά την έγχυση, η ισχαιμία σε ασθενείς με οξεία στηθάγχη.

Η CHMP συμφώνησε σχετικά με την αναδιάταξη της συγκεκριμένης παραγράφου και με την προσθήκη της προειδοποίησης για ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Στην παράγραφο αυτή ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην ενισχυμένη υποτασική δράση της εποπροστενόλης χάρη στο οξικό ρυθμιστικό διάλυμα που χρησιμοποιείται στην αιμοκάθαρση.

Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η CHMP συμφώνησε ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της εποπροστενόλης σε εγκύους (Schaefer 2007, Reprotox 2010), γεγονός το οποίο αναφέρεται και στην παράγραφο της ΠΧΠ. Επίσης, η CHMP συμφώνησε ότι δεδομένης της έλλειψης εναλλακτικών φαρμάκων, η εποπροστενόλη μπορεί να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που επιλέγουν να συνεχίσουν την κύηση, παρά τον γνωστό κίνδυνο πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της κύησης. Τέλος, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της εποπροστενόλης στη ανθρώπινη γονιμότητα, η πληροφορία αυτή εισήχθη στην ΠΧΠ συνοδευόμενη από πληροφορίες σχετικά με μελέτες για την αναπαραγωγή ζώων, στις οποίες δεν αποδείχτηκε επίδραση στη γονιμότητα.

Παράγραφος 4.8 – Ανεπιθύμητα συμβάντα

Η πρόταση για αλλαγές στην παράγραφο 4.8 βασίστηκε κυρίως στη βασική εικόνα ασφάλειας (CSP) η οποία συμφωνήθηκε το 2009 κατά τη διάρκεια της κοινής διαδικασίας της ΕΠΠΑ (ΙΕ/Η/ΕΠΠΑ/0018/001).

Οι πληροφορίες αυτές υπήρχαν ήδη στα περισσότερα κράτη μέλη και ήταν γενικά αποδεκτές. Η CHMP αιτήθηκε συντακτικές αλλαγές και διευκρινίσεις στον πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στη συγκεκριμένη παράγραφο προστέθηκε η επίδραση της υπερδοσολογίας στην πίεση του αίματος.

Παράγραφος - 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η CHMP συμφώνησε ότι, βάσει των τελευταίων κατευθυντήριων γραμμών για την ΠΧΠ, στην παρούσα παράγραφο πρέπει να προστεθούν οι προ πολλού γνωστές πληροφορίες από τις κλινικές μελέτες που τεκμηριώνουν τις ενδείξεις.

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να αξιολογήσει όλες τις υπόλοιπες παραγράφους των εθνικά εγκεκριμένων ΠΧΠ και να προτείνει τις κατάλληλες αλλαγές στο κείμενο όπου παρατηρούνται αποκλίσεις. Επιπλέον, διορθώθηκαν ελάσσονα τυπογραφικά σφάλματα. Η CHMP αποδέχτηκε όλες τις εν λόγω αλλαγές.

Επισήμανση

Η επισήμανση επικαιροποιήθηκε σύμφωνα με το πιο πρόσφατο πρότυπο ελέγχου ποιότητας κειμένων (QRD) v8.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Ακολουθώντας των αλλαγών στην ΠΧΠ, πρέπει να γίνουν και οι αντίστοιχες αλλαγές στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Μετά την ενσωμάτωση των αλλαγών, διενεργήθηκε έλεγχος αναγνωσιμότητας ο οποίος υποβλήθηκε και αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής. Η τελική διατύπωση του φύλλου οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε από τη CHMP.

Ποιότητα – Ενότητα 3

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πρόταση για την εναρμόνιση της ενότητας σχετικά με την ποιότητα. Ο τρόπος παρουσίασης των πληροφοριών σχετικά με την ανάπτυξη, την παρασκευή και τον έλεγχο της κόνεως και του διαλύτη προς έγχυση ήταν ικανοποιητικός. Τα αποτελέσματα των δοκιμών που διενεργήθηκαν υποδεικνύουν ικανοποιητική συνέπεια και ομοιομορφία των σημαντικών ποιοτικών χαρακτηριστικών του προϊόντος, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα προϊόντα αναμένεται να έχουν ικανοποιητική και ομοιόμορφη επίδοση στην κλινική πράξη. Βάσει της αναθεώρησης των δεδομένων, η CHMP ενέκρινε μια εναρμονισμένη ενότητα 3.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την αξιολόγηση της πρότασης και των απαντήσεων του ΚΑΚ, καθώς και μετά από τις συζητήσεις στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τις εναρμονισμένες πληροφορίες του προϊόντος για το Flolan και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του. Ειδικότερα, εναρμονίστηκαν οι ενδείξεις και οι σχετικές συστάσεις δοσολογίας, οι προειδοποιήσεις και οι πληροφορίες σχετικά με τη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Επίσης, εγκρίθηκε η εναρμονισμένη ενότητα 3. Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το Flolan και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι θετική και εγκρίνει τα εναρμονισμένα έγγραφα πληροφοριών του προϊόντος.

Λόγοι της τροποποίησης των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή με βάση το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EC
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που εντοπίστηκαν για το Flolan και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του αναφορικά με τις θεραπευτικές ενδείξεις, τη δοσολογία, τις αντενδείξεις και τις προειδοποιήσεις
- Η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα από τις υφιστάμενες κλινικές μελέτες, τη φαρμακοεπαγρύπνηση και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία που υπέβαλε ο ΚΑΚ και τεκμηριώνουν την προτεινόμενη εναρμόνιση των πληροφοριών του προϊόντος
- Η επιτροπή συμφώνησε με την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που πρότειναν οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας,

η CHMP εισηγήθηκε για το Flolan και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.