

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Sissejuhatus

Flolan sisaldab epoprostenoolnaatriumi, mis on epoprostenooli mononaatriumsool. See on veresoontes tekkiv looduslik prostaglandiin, mis on trombotsüütide agregatsiooni (vereliistakute kokkukleepumise) tugev inhibiitor ja samuti tugev veresoonte laiendaja.

Epoprostenoolnaatrium on näidustatud hemodialüüsi korral, kui hepariini kasutamine võib põhjustada või suurendada verejooksu riski. Epoprostenoolnaatrium on näidustatud ka pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks.

Flolan on saanud müügiloa järgmistes liikmesriikides: Austria, Belgia, Eesti, Hispaania, Iirimaa, Itaalia, Luksemburg, Madalmaad, Malta, Prantsusmaa, Taani, Tšehhi Vabariik, Ühendkuningriik ja Norra.

Flolan lisati ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate toodete loetellu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel. Et liikmesriigid on vastu võtnud erinevaid eespool nimetatud ravimite (ja sarnaste nimetuste) müügilubade otsuseid, tegi Euroopa Komisjon 15. juunil 2011 inimravimite komiteele ja Euroopa Raviameti sekretariaadile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase esildise, et lahendada lahknevused liikmesriikides heakskiidetud ravimite omaduste kokkuvõtete vahel ja ühtlustada kõnealuse ravimi omaduste kokkuvõtted, märgistused ja pakendite infolehed kogu Euroopa Liidus.

Inimravimite komitee hindas müügiloa hoidja esitatud ühtlustatud ravimiteabe dokumente, võttes arvesse kehtivaid riiklikke lubasid ja olemasolevaid teaduslikke andmeid, ning arutas iga üksiku haigusseisundiga seotud näidustusi. Flolan on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks ja hemodialüüsi korral. Müügiloa hoidja esitas mõlema näidustuse kohta kättesaadavad kliiniliste uuringute andmed koos turustamisjärgsete ja teaduskirjanduse andmetega, mida inimravimite komitee arutas nii efektiivsuse kui ka ohutuse seisukohast. Peamised erinevused esinesid järgmistes ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes:

Lõik 4.1 Näidustused

See lõik vajab ühtlustamist. Eri liikmesriikides kinnitatud näidustused on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja hemodialüüs. Inimravimite komiteel paluti hinnata olemasolevaid näidustuste andmeid ja kinnitada müügiloa hoidja pakutud sõnastus.

Müügiloa hoidja esitas järgmised kliiniliste uuringute andmed, mida menetluse ajal hinnati.

Epoprostenooli kroonilisi pidevinfusioone idiopaatilise või päriliku pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele uuriti kahes prospektiivses avatud randomiseeritud uuringus, mis kestsid 8 ja 12 nädalat (vastavalt N=25 ja N=81) ning milles võrreldi epoprostenooli koos tavalise raviga ainult tavalise ravi suhtes. Tavaline ravi erines patsientide lõikes ja hõlmas mõnda või kõiki järgmisi raviviise: antikoagulandid sisuliselt kõigile patsientidele; suukaudsed vasodilataatorid, diureetikumid ja digoksiin pooltele või 2/3 patsientidele ning lisahapnik umbes pooltele patsientidele. Kõik patsiendid kuulusid III või IV funktsionaalsesse klassi, välja arvatud kaks NYHA (*New York Heart Association*) II funktsionaalsesse klassi kuulunud patsienti. Et kahe uuringu tulemused olid sarnased, kirjeldatakse koondtulemusi. Kombineeritud algtaseme 6-minutilise kõndimistesti mediaanide

väärtused olid tavalise ravi rühmas ning epoprostenooli ja tavalise ravi rühmas vastavalt 266 meetrit ja 301 meetrit.

Algtasemelt paranenud kardiaalse indeksi (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), löögimahu (6,01 vs. -1,32 ml löögi kohta), arteriaalse hapnikusaturatsiooni (1,62 vs. -0,85%), keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu (-5,39 vs. 1,45 mmHg), keskmise parema koja rõhu (-2,26 vs. 0,59 mmHg), pulmonaalse kogutakistuse (-4,52 vs. 1,41 Woodi ühikut), pulmonaalse vaskulaartakistuse (-3,60 vs. 1,27 Woodi ühikut) ja süsteemse vaskulaartakistuse (-4,31 vs. 0,18 Woodi ühikut) näitajad erinesid statistiliselt oluliselt epoprostenooli pidevinfusioone saanud rühmas ning neid mittesaanud rühmas. Keskmine süsteemne arteriaalne rõhk ei erinenud kahes rühmas oluliselt (-4,33 vs. -3,05 mmHg). Hemodünaamika paranemine püsis, kui epoprostenooli manustati 36 kuu jooksul avatud randomiseerimata uuringus.

Statistiliselt oluline paranemine ilmnesid koormustaluvuses ($p=0,001$), mida mõõdeti 6-minutilise kõndimistestiga patsientidel, kes said 8 ja 12 nädala jooksul veenisisesed epoprostenooli pidevinfusioone koos tavalise raviga ($N=52$), võrreldes patsientidega, kes said ainult tavalist ravi ($N=54$) (kombineeritud 8 ja 12 nädala muutus algtasemelt – mediaan: 49 vs. -4 meetrit; keskmine: 55 vs. -4 meetrit). Seisundi paranemine ilmnes juba esimesel ravinädalal. 12-nädalase uuringu raviperioodi lõpuks oli elulemus NYHA III ja IV funktsionaalse klassi patsientidel paranenud. Kaheksa tavalist ravi saanud patsienti 40-st (20%) surid, samas kui epoprostenooli saanud 41 patsiendist ei surnud keegi ($p=0,003$).

Epoprostenooli kroonilisi pidevinfusioone pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga / sklerodermialaadsete haigustega (PAH/SSD) patsientidele uuriti prospektiivses avatud randomiseeritud uuringus, mis kestis 12 nädalat ja milles võrreldi epoprostenooli koos tavalise raviga ($N=56$) ainult tavalise ravi suhtes ($N=55$). Kõik patsiendid kuulusid kas III või IV funktsionaalsesse klassi, välja arvatud viis NYHA II funktsionaalsesse klassi kuulunud patsienti. Tavaline ravi erines patsientide lõikes ja hõlmas mõnda või kõiki järgnevaid raviviise: antikoagulandid sisuliselt kõigile patsientidele, lisahapnik ja diureetikumid 2/3 patsientidele, suukaudsed vasodilataatorid 40%-le ja digoksiin 1/3 patsientidele. 6-minutilise kõndimistesti tulemuste paranemine oli uuringu efektiivsuse põhinäitaja. Algtaseme mediaanide väärtused olid tavalise ravi rühmas ning epoprostenooli ja tavalise ravi rühmas vastavalt 240 meetrit ja 270 meetrit. 12 nädalat epoprostenooli pidevinfusioone saanud rühmas ilmnes (neid mittesaanud rühmaga võrreldes) statistiliselt oluline kardiaalse indeksi (CI) paranemine ning statistiliselt oluliselt vähenesid keskmine pulmonaalne arteriaalne rõhk (PAP_m), keskmine parema koja rõhk (RAP_m), pulmonaalne vaskulaartakistus (PVR) ja keskmine süsteemne arteriaalne rõhk (SAP_m).

Statistiliselt oluline muutus ($p<0,001$) võrreldes algtasemega ilmnes 12 ravinädala järel 6-minutises kõndimistestis patsientidel, kes said epoprostenooli koos tavalise raviga, võrreldes patsientidega, kes said ainult tavalist ravi (mediaan: 63,5 vs. -36,0 meetrit; keskmine: 42,9 vs. -40,7 meetrit).

Seisundi paranemine ilmnes mõnel patsiendil juba esimese ravinädala lõpus. Koormustaluvuse paranemisega kaasnesid statistiliselt oluline düspnoe vähenemine, mõõdetud Borgi düspnoe indeksiga. NYHA funktsionaalne klass paranes 12. nädalaks 21 patsiendil 51-st (41%), keda raviti epoprostenooliga, kusjuures ainult tavapärast ravi saanud 48 patsiendi hulgas paranemist ei täheldatud. Samas oli mõlemas rühmas rohkem neid patsiente (28/51 (55%) epoprostenooli ja 35/48 (73%) ainult tavalist ravi saanute seas), kelle funktsionaalne klass ei muutunud, ning 2/51 (4%) epoprostenooliga ja 13/48 (27%) ainult tavalist ravi saanud patsientidel see halvenes.

Hemodialüüsi osas esitas müügiloa hoidja ülevaate 14 kliinilisest uuringust, mille käigus uuriti epoprostenooli kasutamist hemodialüüsil: kolm ristlõikelist uuringut, kuus suuremat kontrollitud uuringut ja viis erakorralist ehk laiendatud juurdepääsuga uuringut.

Kaks uuringut (30 ja 31) käsitlesid võimalust, et patsientide trombotsüüdid ei allu epoprostenooli korduvkasutamisel enam ravile ja seetõttu halveneb pikaajalisel kasutamisel dialüüsi efektiivsus. Epoprostenooli või hepariini kasutati uuringus nr 30 igal dialüüsil ühe kuu jooksul ja uuringus nr 31 kahe kuu jooksul. Efektiivsuse vähenemist epoprostenooli või hepariini korduvkasutamisel ei täheldatud. Seda näitas dialüüsiaegne BUNi, kreatiini ja kaaliumi eemaldamine ning kehakaalu muutus.

Suuremates kontrollitud ja erakorralistes uuringutes tekkis oluline hüübimine umbes 9%-l (n=56) kõigist epoprostenooliga dialüüsides ja < 1%-l (n=1) hepariiniga dialüüsides. Enamik epoprostenooliga dialüüsides (67%), mis vajasis kunstneeru vahetamist, lõpetati epoprostenoolraviga ja ilma hüübimiseta. Siiski osutus 9 epoprostenoolidialüüsi 27-st pärast korduvaid katseid edutuks.

Kaks suuremat prospektiivset kontrollitud uuringut (nr 19 ja nr 27) ja viis erakorralist uuringut viidi läbi verejooksu uurimiseks dialüüsi ajal. Patsiendid jagati enne esimest uuringudialüüsi nelja verejooksuriski rühma. Iga patsient määrati juhuslikult dialüüsravile hepariini või epoprostenooliga. Patsientidele tehti uuringus nr 19 kuni kuus dialüüsi osaleja kohta ja uuringus nr 27 kuni kolm dialüüsi osaleja kohta.

Väga suure verejooksuriskiga patsiente hinnati suuremates kontrollitud uuringutes: 12 väga suure verejooksuriskiga patsienti said 35 dialüüsi epoprostenooliga ja 11 patsienti 28 dialüüsi hepariiniga. Erakorralistes uuringutes said 16 patsienti 24 dialüüsi epoprostenooliga. Kõigi dialüüsiandmete koondamisel raviviisi (hepariin või epoprostenool) järgi selgus, et hepariini saanud patsientidel esines üks päev enne dialüüsi (-24-0 tundi), dialüüsi päeval (0-24 tundi) ja päev pärast dialüüsi (24-48 tundi) rohkem verejooksu kui epoprostenooli saanud patsientidel samadel ajavahemikel.

Suure verejooksuriskiga patsientideks loeti enne esimest uuringudialüüsi patsiendid, kellel oli rühmitamisele eelneva kolme päeva jooksul esinenud verejooks. Suurtes kontrollitud uuringutes said 19 patsienti 51 dialüüsi hepariiniga ja 19 patsienti 44 dialüüsi epoprostenooliga. Erakorralistes uuringutes said 8 patsienti 21 dialüüsi epoprostenooliga.

Pärast kõigi dialüüsiandmete koondamist suurtes kontrollitud uuringutes ilmnas, et enne ja pärast dialüüsi ning selle ajal esines verejooksu epoprostenooli saanud patsientidel veidi rohkem kui hepariiniga ravitud patsientidel. Kindlad tõendid ühe või teise raviviisi parema või halvema toime kohta puudusid.

Võrreldes dialüüsieelse hindamisega vähenesid erakorralistes uuringutes verejooksud iga epoprostenooliga tehtud dialüüsi järel. Suurtes kontrollitud uuringutes vähenes jätkuvate verejooksudega patsientidel verejooksude raskus üldiselt sagedamini ja suurenes harvem nendel, kes said hepariini.

Kokkuvõttes näitavad need andmed, et epoprostenoolidialüüs oli ühtlaselt kasulik väga suure verejooksuriskiga patsientidel. Epoprostenooli saanud patsientidel peatus verejooks sagedamini. Neil, kellel verejooksud jätkusid, vähenes verejooksu raskus sagedamini kui hepariiniga dialüüsitud patsientidel.

Lähtudes efektiivsus- ja ohutusandmete arutelust, kinnitas inimravimite komitee Flolani pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ning hemodialüüsi lõplikud näidustused järgmises sõnastuses:

Flolan on näidustatud

pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks

Flolan on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) (idiopaatilise või päriliku PAHi ja sidekoehaigustega seotud PAHi) raviks WHO III ja IV funktsionaalse klassi haigusnähtudega patsientidel, et suurendada nende koormustaluvust (vt lõik 5.1).

Hemodialüüs

Flolan on näidustatud hemodialüüsi ajal erakorralistes olukordades, kus hepariini kasutamine võib põhjustada või suurendada verejooksu riski või kui hepariin on muul põhjusel vastunäidustatud (vt lõik 5.1).

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 esinesid liikmesriigiti samuti erinevused. Mõnel juhul olid põhjuseks näidustuste erinevused. Ühtlustamata on Flolani kasutamine lastel ja eakatel.

Inimravimite komitee hindas esitatud andmeid ja soovitas lõigu ümber teha, tehes vahet epoprostenooli annustamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni lühiajalise (ägeda) ravi käigus ja ravimi pikaajalise pidevinfusioonina.

Hemodialüüsi korral soovitas inimravimite komitee lisada pakendi infolehtedesse märke Flolani sobivuse kohta ainult pidevinfusiooniks kas veenisiseselt või dialüüsiseadmest. Samuti nõustus inimravimite komitee täiskasvanute soovitusliku infusiooniskeemiga.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

Liikmesriikides esinesid vastunäidustuste sõnastuses ja üksikasjades erinevused.

Inimravimite komitee hindas olemasolevate kliiniliste uuringute andmeid, turustamisjärgseid ja teaduskirjanduse andmeid ning nõustus järgmiste vastunäidustustega:

Flolan on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiaine suhtes või kellel esineb kongestiivne südamepuudulikkus vasaku vatsakese raske düsfunktsiooni tõttu. Flolani ei tohi pidevalt kasutada patsiendid, kellel tekib määratud annuse juures kopsuturse.

Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lõigus 4.4 esitatud hoiatustes ja ettevaatusabinõudes esinesid erinevused ning samuti erinesid hoiatuste ja ettevaatusabinõude üksikasjad. Tuvastatud erinevustena võib välja tuua infusiooniaegsed kõrvalnähud ja isheemia tõsise stenokardiaga patsientidel.

Inimravimite komitee nõustus selle lõigu ümbertegemisega ja hoiatuse lisamisega pärgarterite haigusega patsientidele. Lõigus toodi välja ka hemodialüüsi ajal kasutatavast atsetaatpuhvrist tingitud epoprostenooli suurenenud hüpotensiivne toime.

Muud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud

Lõik 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Inimravimite komitee nõustus, et epoprostenooli kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Seda korrati ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus. Samuti nõustus inimravimite komitee, et alternatiivsete ravimite puudumisel võib seda ravimit kasutada naistel, kes soovivad rasedust jätkata, hoolimata teadaolevatest pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni riskist raseduse ajal. Lõppkokkuvõttes ja tingituna andmete puudumisest epoprostenooli mõju kohta inimese viljakusele lisati see teave ravimi omaduste kokkuvõttesse koos teabega loomade viljakusuuringutest, milles ei ole täheldatud mõju viljakusele.

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

Lõigu 4.8 muudatuste ettepanek põhines peamiselt ohutusprofiilil, millega nõustuti 2009. aastal perioodilise ohutusaruande tööjaotusmenetluses (IE/H/PSUR/0018/001).

See teave oli esitatud juba enamikule liikmesriikidele ja oli üldiselt heaks kiidetud. Inimravimite komitee nõudis ravimite kõrvaltoimete tabeli toimetamist ja selgituste täpsustamist.

Sellesse lõiku lisati üleannustamise toime vererõhule.

Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Inimravimite komitee nõustus, et võttes arvesse viimaseid ravimi omaduste kokkuvõtte juhiseid, tuleb sellesse lõiku lisada näidustusi põhjendavate kliiniliste uuringute pikka aega teada olnud andmed.

Müügiloa hoidjal paluti hinnata kõiki teisi liikmesriikides kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtete lõike ja teha lahknevuste korral ettepanekud vajalikeks muudatusteks. Lisaks parandati mõned trükivead. Inimravimite komitee kinnitas kõik need muudatused.

Märgistus

Märgistust uuendati uusima vormi (8) järgi.

Pakendi infoleht

Tulenevalt ravimi omaduste kokkuvõtte muudatustest tehti mitmeid muudatusi ka pakendi infolehes. Pärast infolehe muutmist tehti loetavuskatsed, mida esitati ja hinnati esildismenetluse ajal. Inimravimite komitee kinnitas lõpliku pakendi infolehe sõnastuse.

Kvaliteet – 3. moodul

Müügiloa hoidja esitas kvaliteedimooduli ühtlustamise ettepaneku. Pulbri ja infusioonilahuse lahusti väljatootamise, tootmise ning kontrolli teave on esitatud rahuldaval moel. Testide tulemused viitavad ravimi oluliste kvaliteediomaduste rahuldavale järjekindlusele ja samalaadsusele, millest omakorda järeldub, et ravimitel peaks olema rahuldav ja ühesugune kliiniline toime. Andmete ülevaatamise alusel kinnitas inimravimite komitee ühtlustatud 3. mooduli.

Toetudes müügiloa hoidja ettepaneku ja vastuste hindamisele ning küsimusele arutamisele komitees, võttis inimravimite komitee vastu järgmise ühtlustatud ravimteabe Flolani ja sarnaste nimetuste jaoks. Eelkõige ühtlustati näidustused ja kaasnevad annustamissoovitused, vastunäidustused ning fertiilsuse, raseduse ja imetamise lõigud. Samuti ühtlustati 3. moodul. Ülaltoodu alusel luges

inimravimite komitee Flolani ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhte soodsaks ning kiitis ravimteabe ühtlustatud dokumendid heaks.

Müügiloa tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- inimravimite komitee võttis arvesse tuvastatud lahknevusi Flolani ja sarnaste nimetuste ravinäidustustes, annustamises, vastunäidustustes ja hoiatustes;
- inimravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud olemasolevate kliiniliste uuringute andmed, ravimiohutuse järelevalve andmed ja teaduskirjanduse andmed, mis põhjendavad ravimteabe ühtlustamise ettepanekut;
- inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamise ettepanekuga;

soovitas inimravimite komitee muuta Flolani ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.