

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Johdanto

Flolan sisältää epoprostenolinatriumia, joka on epoprostenolin mononatriumsuola. Epoprostenoli on verisuonten tuottama, luonnossa esiintyvä prostaglandiini. Se estää tehokkaasti verihutaleiden aggregoitumista ja laajentaa myös tehokkaasti verisuonia.

Epoprostenolinatriumia käytetään munuaisdialyysissä, kun hepariinin käyttöön liittyy suuri verenvuodon aiheutumisen tai verenvuodon pahanemisen riski. Epoprostenolinatriumia käytetään myös keuhkoverenpainetaudin eli pulmonaalihypertension (PAH) hoitoon.

Flolan on hyväksytty seuraavissa jäsenvaltioissa: Itävalta, Belgia, Tšekin tasavalta, Tanska, Viro, Ranska, Irlanti, Italia, Luxemburg, Malta, Alankomaat, Espanja ja Yhdistynyt kuningaskunta, sekä Norjassa.

Flolan on direktiivin 2001/83/EY 30(2) artiklan mukaisesti otettu mukaan valmisteyhteenvetojen (SmPC) yhdenmukaistamista vaativien tuotteiden luetteluun. Koska jäsenvaltiot olivat tehneet eriäviä kansallisia päätöksiä, edellä mainittujen valmistajien (ja muiden kauppanimien) hyväksymisen suhteen, Euroopan komissio ilmoitti 15. kesäkuuta 2011 CHMP:n/EMA:n sihteeristölle virallisesta, direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesta lausuntopyynnöstä. Lausuntopyynnön tarkoitus oli ratkaista eroavuudet kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen välillä ja näin yhdenmukaistaa erilaiset valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausselosteet Euroopan unionin alueella.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) arvioi myyntiluvan haltijan (MAH) ehdottamia yhdenmukaistettuja tuotetietoja, ottaen huomioon nykyiset kansalliset tuotetiedot ja nykyiset tieteelliset tiedot ja keskusteli kuhunkin yksittäiseen sairauteen liittyvistä käyttöaiheista. Flolan käyttöaiheita ovat keuhkoverenpainetaudin (PAH) hoito ja munuaisdialyysi. Myyntiluvan haltija esitti saatavilla olevat kliiniset tutkimukset molemmille käyttöaiheille yhdessä markkinoille tulon jälkeisten tietojen ja julkaistun kirjallisuuden kanssa, ja lääkevalmistekomiteassa käytiin näiden pohjalta sekä tehoon että turvallisuuteen liittyvää keskustelua. Valmisteyhteenvetojen pääerot olivat seuraavissa kohdissa:

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Tämä on yksi niistä kohdista, joiden oli todettu vaativan yhdenmukaistamista. Eri jäsenvaltiot ovat hyväksyneet seuraavat käyttöaiheet: keuhkoverenpainetauti ja munuaisdialyysi.

Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan käyttöaiheita koskevat, saatavilla olevat tiedot ja vahvistamaan myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto.

Myyntiluvan haltija on esittänyt seuraavat kliinisistä tutkimuksista peräisin olevat tiedot ja näistä on käyty keskustelua arviointimenettelyn aikana.

Epoprostenolin pitkäaikaisia jatkuvia infuusioita potilailla, joilla on idiopaattinen tai perinnöllinen keuhkoverenpainetauti (PAH) tutkittiin kahdessa prospektiivisessä, avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jotka kestivät 8 (N=25) ja 12 viikkoa (N=81) ja joissa verrattiin epoprostenolin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää pelkkään tavanomaiseen hoitoon. Tavanomainen hoito vaihteli potilaiden välillä ja sisälsi joitakin tai kaikkia seuraavista: antikoagulantteja käytännössä kaikilla potilailla; oraalisia verisuonia laajentavia lääkkeitä, diureetteja ja digoksiinia 1/2–2/3 :lla potilaista; lisähappea noin puolella potilaista. Kahta New Yorkin sydänyhdistyksen (NYHA) toiminnallisen luokan II potilasta lukuun ottamatta kaikkien potilaiden toiminnallinen luokka oli joko III tai IV. Koska tulokset olivat samankaltaisia näissä kahdessa tutkimuksessa, kuvataan yhdistetyt tulokset. Yhdistetyt lähtötason 6 minuutin kävelytestin mediaaniarvot olivat 266 metriä tavanomaista hoitoa saavalle ryhmälle ja 301 metriä epoprostenolia ja tavanomaista hoitoa saavalle ryhmälle.

Seuraavat arvot paranivat lähtöarvoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi epoprostenolia pitkäaikaisesti saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet epoprostenolia: sydämen minuutti-indeksi (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), sydämen iskutilavuus (6,01 vs. -1,32 ml/lyönti), valtimon happisaturaatio (1,62 vs. -0,85 %), keuhkovaltimon keskipaine (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), oikean eteisen keskipaine (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), kokonaiskeuhkovastus (-4,52 vs. 1,41 Woodin yksikköä), pienen verenkierron ääreisvastus (-3,60 vs. 1,27 Woodin yksikköä) ja ison verenkierron ääreisvastus (-4,31 vs. 0,18 Woodin yksikköä). Systeeminen keskiverenpaine ei eronnut merkitsevästi näiden kahden ryhmän välillä (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Nämä hemodynaamiset parannukset näyttivät säilyvän, kun epoprostenolia annettiin vähintään 36 kuukauden ajan avoimessa, ei-satunnaistetussa tutkimuksessa.

Kuuden minuutin kävelytestillä (6MWT) mitatussa fyysisessä suorituskyvyssä havaittiin tilastollisesti merkitsevää parantumista ($p=0,001$) potilailla, joille annettiin epoprostenolia jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona ja jotka saivat myös tavanomaista hoitoa ($N=52$) 8 tai 12 viikon ajan, verrattuna niihin, jotka saivat pelkästään tavanomaista hoitoa ($N=54$) (yhdistetty viikon 8 ja 12 muutos lähtötilanteesta – mediaani: 49 vs. -4 metriä; keskiarvo: 55 vs. -4 metriä). Parannukset suorituskyvyssä olivat ilmeisiä niinkin pian kuin hoidon ensimmäisellä viikolla. Hoitovaiheen lopussa 12 viikon tutkimuksessa elinaika parani toiminnallisen NYHA-luokan III ja IV potilailla. Pelkkää tavanomaista hoitoa saaneista 40 potilaasta kahdeksan (20 %) kuoli, kun taas epoprostenolia saaneista 41 potilaasta yksikään ei kuollut ($p=0,003$).

Epoprostenolin pitkäaikaisia jatkuvia infuusioita potilailla, joilla oli keuhkoverenpainetauti/skleroderma-tautikirjo (PAH/SSD), tutkittiin prospektiivisessä, avoimessa, satunnaistetussa 12 viikon pituisessa tutkimuksessa, jossa verrattiin epoprostenolin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää ($N=56$) pelkkään tavanomaiseen hoitoon ($N=55$). Viittä New Yorkin sydänyhdistyksen (NYHA) toiminnallisen luokan II potilasta lukuunottamatta kaikkien potilaiden toiminnallinen luokka oli joko III tai IV. Tavanomainen hoito vaihteli potilaiden kesken ja sisälsi joitakin tai kaikki seuraavista: antikoagulantteja käytännössä kaikilla potilailla, lisähappea ja diureetteja kahdella kolmanneksella potilaista, oraalisia verisuonia laajentavia lääkkeitä 40 prosentilla potilaista, ja digoksiinia kolmanneksella potilaista. Tutkimuksen ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli 6MWT:n paraneminen. Lähtötason mediaaniarvo tavanomaista hoitoa saavien ryhmässä oli 240 metriä ja epoprostenolia sekä tavanomaista hoitoa saavien ryhmässä 270 metriä. Sydämen minuutti-indeksi (CI) kohosi 12 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen tilastollisesti merkitsevästi epoprostenolia pitkäaikaisesti saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet epoprostenolia. Seuraavat arvot laskivat 12 viikon hoidon jälkeen tilastollisesti merkitsevästi epoprostenolia pitkäaikaisesti saaneilla potilailla: keuhkovaltimon keskipaine (PAP_m), oikean eteisen keskipaine (RAP_m), pienen verenkierron ääreisvastus (PVR), ja ison verenkierron ääreisvastus (SAP_m).

12 viikon aikana havaittiin 6MWT:ssä tilastollinen ero ($p < 0,001$) lähtötasoon verrattuna epoprostenolia ja tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän (mediaani 63,5; keskiarvo 42,9 metriä) ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän (mediaani -36,0; keskiarvo -40,7 metriä) välillä.

Joillakin potilailla havaittiin ilmeistä parantumista hoidon ensimmäisen viikon lopussa. Fyysisen suorituskyvyn kasvuun liittyi tilastollisesti merkitsevää parannusta dyspneassa Borgin dyspneaindeksillä mitattuna. Toiminnallinen NYHA-luokka oli parantunut 21:llä 51:stä (41 %) epoprostenolilla hoidetusta potilaasta viikolla 12, mutta ei yhdelläkään 48:sta pelkkää tavanomaista hoitoa saaneesta potilaasta. Kuitenkin molemmissa hoitoryhmissä useamman potilaan toiminnallinen luokka säilyi ennallaan kuin muuttui (28/51 [55 %] epoprostenolihoitoa saaneista ja 35/48 [73 %] pelkkää tavanomaista hoitoa saaneista), ja 2/51 (4 %) potilaan toiminnallinen luokka huononi epoprostenolilla ja 13/48 (27 %) pelkällä tavanomaisella hoidolla.

Munuaisdialyysiä varten myyntiluvan haltija esitti katsauksen 14 kliinisestä tutkimuksesta, joissa tutkittiin epoprostenolin käyttöä munuaisdialyysissä: kolme ristikkäistutkimusta, kuusi kontrolloitua päätutkimusta ja viisi hätätilannetutkimusta, jotka tunnetaan myös nimellä laajennetun saatavuuden tutkimukset.

Kaksi tutkimusta (30 ja 31) käsitteli sitä mahdollisuutta, että potilaan verihiutaleet muuttuisivat vastustuskykyisiksi epoprostenolin toistuvalla käytöllä ja näin ollen heikentäisivät dialyysin tehoa pitkäaikaisessa käytössä. Epoprostenolia tai hepariinia käytettiin jokaisen dialyysin aikana yhden kuukauden ajan tutkimuksessa 30 ja kahden kuukauden ajan tutkimuksessa 31. Teho heikentymisestä epoprostenolin tai hepariinin toistuvan käytön aikana ei havaittu minkäänlaisia merkkejä, mikä osoitettiin mittaamalla BUN:n, kreatiniinin ja kaliumin dialyysinaikaista poistumista sekä ruumiinpainon muutoksia.

Kontrolloiduissa päätutkimuksissa ja hätätilannetutkimuksissa merkittävää hyytymien muodostumista ilmeni noin 9 prosentilla (n=56) kaikista epoprostenolidialyysistä ja alle 1 prosentilla (n=1) hepariinidialyysistä. Useimmat epoprostenolidialyysit (67 %), joissa keinomunuainen jouduttiin vaihtamaan, suoritettiin sittemmin loppuun epoprostenolilla ilman hyytymien muodostumista. 9 epoprostenolidialyysiä 27:stä ei kuitenkaan onnistunut useiden yritysten jälkeenkään.

Kaksi prospektiivisesti kontrolloitua päätutkimusta (19 ja 27) ja 5 hätätilannetutkimusta suoritettiin dialyysin aikaisten verenvuotojen selvittämiseksi. Potilaat jaettiin yhteen neljästä verenvuotoriskiryhmästä ennen kuin he saivat ensimmäisen tutkimusdialyysinsä. Jokaiselle potilaalle annettiin satunnaisesti sarja hepariini- tai epoprostenolidialyysijä ja he saivat korkeintaan 6 dialyysiä per osallistuja tutkimuksessa 19 ja korkeintaan 3 dialyysiä per osallistuja tutkimuksessa 27.

Potilaat, joilla oli hyvin suuri verenvuodon riski, arvioitiin kontrolloiduissa päätutkimuksissa: 12 potilasta, joilla oli hyvin suuri verenvuoron riski, sai 35 epoprostenolidialyysiä ja 11 potilasta sai 28 hepariinidialyysiä. Hätätilannetutkimuksissa 16 potilasta sai 24 epoprostenolidialyysiä. Kun kaikki dialyysit yhdistettiin kullekin hoidolle (hepariini tai epoprostenoli), useammat hepariinipotilaat vuotivat verta dialyysiä edeltävän vuorokauden aikana (-24–0 tuntia), dialyysipäivänä (0–24 tuntia) ja dialyysiä seuraavana päivänä (24–48 tuntia) kuin epoprostenolipotilaat samoina aikajaksoina.

Potilaat, joilla oli suuri verenvuodon riski juuri ennen heidän ensimmäistä tutkimusdialyysiään, mutta joilla ilmeni verenvuoto 3 päivän sisällä ennen dialyysiä, luokiteltiin suuren verenvuodon riskin luokkaan. Yhdeksäntoista potilasta sai 51 hepariinidialyysiä ja 19 sai 44 epoprostenolidialyysiä kontrolloiduissa päätutkimuksissa. Kahdeksan potilasta sai 21 epoprostenolidialyysiä hätätilannetutkimuksissa.

Kontrolloiduissa päätutkimuksissa, kun kaikki dialyysit yhdistettiin, hieman useammat epoprostenolipotilaat vaikuttivat vuotavan verta päivinä ennen dialyysiä, dialyysipäivänä ja dialyysin jälkeisinä päivinä, kuin hepariinipotilaat samoina aikoina. Ei ollut selvää yhtenäistä näyttöä siitä, että kumpaa tahansa hoitoa saavien potilaiden tila parani useammin tai paheni harvemmin.

Hätätilannetutkimuksissa, verrattuna kumpaankin dialyysiä edeltävään arviointiin, verenvuodon esiintyvyys väheni yleensä jokaisen epoprostenolidialyysin yhteydessä. Potilailla, joilla verenvuoto jatkui, sen vakavuus parani useammin ja paheni harvemmin kuin potilailla, jotka saivat hepariinia kontrolloiduissa päätutkimuksissa.

Nämä tulokset osoittavat kaiken kaikkiaan, että munuaisdialyysi epoprostenolilla oli johdonmukaisesti hyödyllistä potilailla, joilla verenvuoron riski on hyvin suuri. Useammilla potilailla verenvuoto lakkasi epoprostenolia käytettäessä ja niillä, joilla verenvuoto jatkui, verenvuodon vakavuus parani useammin kuin hepariinidialyysoiduilla potilailla.

Keskusteltuaan teho- ja turvallisuustiedoista lääkevalmistekomitea sopi Flolanin lopullisista käyttöaiheista keuhkoverenpainetaudin ja munuaisdialyysin suhteen seuraavan sanamuodon mukaisesti:

Flolanilla on seuraavat käyttöaiheet:

Keuhkoverenpainetauti

Flolan-valmistetta käytetään keuhkoverenpainetaudin (PAH) (idiopaattinen tai perinnöllinen PAH ja perinnöllisiin sidekudossairauksiin liittyvä PAH) hoitoon potilailla, joilla on WHO:n toiminnallisen luokan III–IV oireita, toimintakyvyn parantamiseksi (ks. kohta 5.1).

Munuaisdialyysi

Flolan on tarkoitettu käytettäväksi hemodialyysissä hätätilanteissa, kun hepariinin käyttöön liittyy suuri verenvuodon aiheutumisen tai verenvuodon pahenemisen riski, tai kun hepariini on muutoin vasta-aiheinen (ks. kohta 5.1).

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Valmisteyhteenvetojen kohdassa 4.2 oli eroja jäsenvaltioiden välillä. Joissakin tapauksissa nämä erot johtuvat eroista käyttöaiheissa. Flolanin käyttöä lapsilla ja iäkkäillä ei ole yhdenmukaistettu.

CHMP arvioi toimitetut tiedot ja suositteli, että tämä kohta järjestettäisiin uudelleen erottamalla PAH-hoidon epoprostenoliannostuksessa lyhytkestoinen annoskokeilu ja pitkäkestoisesta jatkuvasta infuusiosta.

Munuaisdialyysin suhteen CHMP suositteli tuotetietoihin lisäystä, jossa todetaan Flolanin soveltuvan vain jatkuvaan infuusioon joko suonensisäisesti tai dialyysilaitteeseen tulevaan vereen. Se päätti myös suositellusta infuusiaikataulusta aikuisille.

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Vasta-aiheiden sanamuodoissa ja yksityiskohtaisuudessa oli eroja jäsenvaltioiden välillä.

CHMP arvioi saatavilla olevien kliinisten tutkimusten tietoja, markkinoille tulon jälkeisiä tietoja ja julkaistua kirjallisuutta, ja päätti seuraavista vasta-aiheista:

Flolan on vasta-aiheinen potilailla, joilla on todettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, potilailla, joilla vakavasta vasemman kammion toimintahäiriöstä johtuva sydämen vajaatoiminta. Flolan ei saa käyttää pitkäaikaisesti potilailla, joille kehittyy keuhkopöhö annoskokeilun aikana.

Kohta 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohtaan 4.4 sisältyvissä varoituksissa ja käyttöön liittyvissä varotoimissa sekä näiden varoitusten/varotoimien yksityiskohtaisuudessa on eroja. Tunnistettuja eroja ovat mm. infuusion aikaiset tapahtumat, iskemia vakavasta rasisurintakivusta kärsivillä potilailla.

CHMP päätti tämän kohdan uudelleenjärjestelystä ja sepelvaltimotautipotilaille tarkoitetun varoituksen lisäämisestä. Tässä kohdassa korostettiin myös epoprostenolin tehostuneita hypotensiivisiä vaikutuksia, jotka johtuvat munuaisdialyysin aikana käytetystä asetaattipuskurista.

Muut valmisteyhteenvetokohdat

Kohta 4.6 – Fertilitaetti, raskaus ja imetys

CHMP oli yhtä mieltä siitä, että epoprostenolin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain rajoitetusti tietoja (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Asia toistettiin tässä valmisteyhteenvetokohdassa. Lääkevalmistekomitea päätti myös, että vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden puuttuessa epoprostenolia

voidaan käyttää naisilla, jotka haluavat jatkaa raskauttaan tunnetusta raskaudenaikaisen keuhkoverenpainetaudin riskistä huolimatta. Lopuksi, koska epoprostenolin vaikutuksista hedelmällisyyteen ihmisillä ei ole tietoja, tätä koskeva lause sisällytettiin valmisteyhteenvetoon yhdessä eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten tietojen kanssa: Eläintutkimusten perusteella näyttöä vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole.

Kohta 4.8 – Haittavaikutukset

Ehdotetut muutokset kohtaan 4.8 perustuivat pääasiassa keskeiseen turvallisuusprofiiliin (CSP), joka hyväksyttiin vuonna 2009 säännöllisten turvallisuuskatsauksien (PSUR) työnjakomenettelyssä (IE/H/PSUR/0018/001).

Useimpien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa nämä tiedot oli jo esitetty, ja ne olivat yleisesti ottaen hyväksyttäviä. Lääkevalmistekomitea pyysi toimituksellisten muutosten ja selvennysten tekemistä lääkkeen haittavaikutustaulukkaan.

Yliannoksen vaikutus verenpaineeseen lisättiin tähän kohtaan.

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

CHMP on yhtä mieltä siitä, että viimeisimpien valmisteyhteenvetoja koskevien ohjeiden perusteella kliinisistä tutkimuksista saatu, jo kauan tiedossa ollut, käyttöaiheet oikeuttava aineisto olisi syytä lisätä tähän kohtaan.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin arvioimaan kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen kaikki muut kohdat ja ehdottamaan sopivia muutoksia tekstiin siellä, missä eroavaisuuksia on. Lisäksi korjattiin pieniä typografisia virheitä. CHMP hyväksyi kaikki nämä muutokset.

Myyntipäällisymerkinnät

Myyntipäällisymerkinnät on päivitetty viimeisimmän QRD-templaatin mukaisesti (versio 8).

Pakkausseloste

Valmisteyhteenvedon kaikkien muutosten seurauksena pakkausselosteeseen tulee useita vastaavia muutoksia. Korjausten tekemisen jälkeen suoritettiin luettavuustesti, joka lähetettiin ja arvioitiin lausuntopyyntömenettelyn aikana. CHMP hyväksyi pakkausselosteen lopullisen sanamuodon.

Laatu – Moduuli 3

Myyntiluvan haltija toimitti laatuosuuden harmonisointia koskevan ehdotuksen. Tiedot infuusionestettä varten tarkoitetun jauheen ja liuotimen kehityksestä, valmistuksesta ja kontrollista on esitetty tyydyttävällä tavalla. Suoritettujen testien tulokset viittaavat siihen, että tärkeät tuotteen laatuominaisuudet ovat yhtäläisiä ja yhdenmukaisia, ja nämä puolestaan johtavat siihen johtopäätökseen, että tuotteilla pitäisi olla tyydyttävä ja yhdenmukainen teho kliinisessä käytössä. Tietojen arvioinnin perusteella CHMP hyväksyi harmonisoidun moduulin 3.

Yhteenvetona todetaan, että myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten arvioinnin perusteella ja komiteassa käytyjen keskustelujen pohjalta CHMP hyväksyi yhdenmukaistetut tuotetiedot Flolanille ja muille kauppanimille. Erityisesti yhdenmukaistettiin käyttöaiheet ja niihin liittyvät annostussuositukset, varoitukset sekä fertilititeettiä, raskautta ja imetystä koskevat tiedot. Myös yhdenmukaistettu moduuli 3 hyväksyttiin. Edellä olevan perusteella lääkevalmistekomitea toteaa, että Flolanin ja muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on positiivinen ja yhdenmukaistetut tuotetietoasiakirjat voidaan hyväksyä.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea tarkasteli direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaista lausuntopyyntöä
- komitea tarkasteli tunnistettuja eroavaisuuksia Flolanin ja muiden kauppanimien suhteen, mitä tulee käyttöaiheisiin, annostukseen, vasta-aiheisiin ja varoituksiin.
- komitea arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, jotka olivat peräisin tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, lääketurvatoimintatiedot ja julkaistun kirjallisuuden, jotka oikeuttivat tuotetietojen ehdotetun yhdenmukaistamisen.
- komitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistamisen.

CHMP on suositellut niiden myyntilupien ehtojen muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste esitetään Flolania ja muita kauppanimiä (ks. Liite I) koskevassa liitteessä III.