

II priedas

Mokslinės išvados ir rinkodaros teisių sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Įvadas

Flolan sudėtyje yra natrio epoprostenolio, kuris yra epoprostenolio mononatrio druska – natūraliai susidarantis, kraujagyslėse gaminamas prostaglandinas. Tai yra stiprus trombocitų kaupimosi inhibitorius, taip pat stiprus vazodiliatorius.

Natrio epoprostenolis skirtas vartoti atliekant inkstų dializę, kai vartojant hepariną yra didelė rizika sukelti ar sustiprinti kraujavimą. Natrio epoprostenolis taip pat skirtas plaučių arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti.

Flolan rinkodaros teisė suteikta šiose valstybėse narėse: Austrijoje, Belgijoje, Čekijoje, Danijoje, Estijoje, Prancūzijoje, Airijoje, Italijoje, Liuksemburge, Maltoje, Nyderlanduose, Ispanijoje ir Jungtinėje Karalystėje, Norvegijoje.

Flolan įtrauktas į preparatų, kurių charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą, sudarytą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalį. Kadangi valstybės narės priėmė skirtingus nacionalinius sprendimus dėl pirmiau minėtų preparatų (ir susijusių pavadinimų) rinkodaros teisės suteikimo, Europos Komisija, siekdama panaikinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skirtumus ir taip suderinti skirtingas šio preparato charakteristikų santraukas, ženklinimą ir pakuotės lapelį visoje Europos Sąjungoje, 2011 m. birželio 15 d. pranešė CHMP ir EMA sekretoriui apie oficialų kreipimąsi pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį.

Atsižvelgdamas į šiuo metu patvirtintus nacionalinius preparato informacinius dokumentus ir esamus mokslinius duomenis, CHMP įvertino preparato rinkodaros teisės turėtojo pateiktus suderintus preparato informacinius dokumentus ir aptarė kiekvienos ligos indikacijas. Flolan skirtas vartoti gydant plaučių arterinę hipertenziją (PAH) ir atliekant inkstų dializę. Turimus šių abiejų indikacijų klinikinių tyrimų duomenis rinkodaros teisės turėtojas pateikė kartu su duomenimis, surinktais po pateikimo į rinką, ir paskelbta literatūra, o CHMP juos aptarė atkreipdamas dėmesį į veiksmingumo ir saugumo aspektus. Pagrindiniai skirtumai nustatyti toliau pateiktuose preparato charakteristikų santraukos skyriuose.

4.1. skyrius. Terapinės indikacijos

Šis skyrius yra vienas iš tų, kuriuos reikia suderinti. Įvairiose valstybėse narėse patvirtintos indikacijos yra plaučių arterinė hipertenzija ir inkstų dializė. CHMP paprašyta įvertinti turimus indikacijų duomenis ir patvirtinti rinkodaros teisės turėtojo siūlomą formulotę.

Toliau pateiktus duomenis pateikė rinkodaros teisės turėtojas ir jie aptarti vertinant šią procedūrą.

Ilgalaikės nepertraukiamos epoprostenolio infuzijos pacientams, sergantiems idiopatine arba paveldima plaučių arterine hipertenzija (PAH), iširtos atlikus du perspektyvius, atvirus, atsitiktinės atrankos, 8 ir 12 savaičių trukmės tyrimus (atitinkamai N=25 ir N=81), kurių metu lygintas kartu su įprastu gydymu skiriamas epoprostenolis ir vien įprastas gydymas. Pacientams taikytas įprastas gydymas skyrėsi, jį sudarė visi šie gydymo būdai arba keli iš jų: antikoagulantai buvo skiriami iš esmės visiems pacientams, geriamieji vazodiliatoriai, diuretikai ir digoksinas – nuo pusės iki dviejų trečdalių pacientų, o papildomas deguonis – maždaug pusei pacientų. Išskyrus du Niujorko širdies asociacijos (NYHA) II funkcinės klasės pacientus, visi pacientai priklausė III arba IV funkcinėi klasei. Abiejų tyrimų rezultatai buvo panašūs, todėl aprašomi bendri rezultatai. Bendros 6 min. ėjimo testo medianinės vertės gydymo pradžioje įprasto gydymo grupėje ir kartu su įprastu gydymu skiriamo epoprostenolio vartojimo grupėje buvo atitinkamai 266 metrai ir 301 metras.

Pacientams, kuriems buvo atliekamos ilgalaikės epoprostenolio infuzijos, ir pacientams, kuriems jos nebuvo atliekamos, nuo gydymo pradžios statistiškai skirtingai pagerėjo pagal šiuos rodiklius: širdies indeksas (0,33, palyginti su -0,12 L/min/m²), insulto tūris (6,01, palyginti su -1,32 mL per susitraukimą), arterinio kraujo prisotinimas deguonimi (1,62, palyginti su -0,85 %), plaučių arterinio kraujospūdžio vidurkis (-5,39, palyginti su 1,45 mm Hg), dešiniojo prieširdžio spaudimo vidurkis (-2,26, palyginti su 0,59 mm Hg), bendras plaučių pasipriešinimas (-4,52, palyginti su 1,41 Wood vieneto), plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (-3,60, palyginti su 1,27 Wood vieneto) ir sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas (-4,31, palyginti su 0,18 Wood vieneto). Sisteminio arterinio kraujospūdžio vidurkis dviejose grupėse reikšmingai nesiskyrė (-4,33, palyginti su -3,05 mm Hg). Šių hemodinaminių rodiklių pagerėjimas išliko ir tada, kai epoprostenolis per atvirą neatsitiktinės atrankos tyrimą buvo skiriamas bent 36 mėnesius.

Pastebėtas statistiškai reikšmingas pacientų, kuriems kartu su įprastu gydymu 8 ar 12 savaičių buvo skiriamos nepertraukiamos intraveninės epoprostenolio infuzijos (N=52), fizinio pajėgumo, vertinamo atliekant 6 min. ėjimo testą (6MWT), pagerėjimas (p=0,001), palyginti su tais, kuriems taikytas vien įprastas gydymas (N=54) (bendras pokytis 8 ir 12 savaitę nuo gydymo pradžios: mediana – 49 metrai, palyginti su -4 metrais; vidurkis – 55 metrai, palyginti su -4 metrais). Pagerėjimas pastebėtas jau pirmą gydymo savaitę. Atliekant 12 savaičių trukmės tyrimą, gydymo laikotarpio pabaigoje pagerėjo NYHA III ir IV funkcinų klasių pacientų išgyvenamumas. Mirė aštuoni iš 40 (20 %) pacientų, kuriems taikytas vien įprastas gydymas, tačiau iš 41 paciento, vartojusio epoprostenolį, nemirė nė vienas (p=0,003).

Ilgalaikės epoprostenolio infuzijos pacientams, sergantiems plaučių arterine hipertenzija ir (arba) sklerodermos spektro ligomis (PAH ir (arba) SSL), buvo tiriamos atliekant perspektyvų, atvirą, atsitiktinės atrankos, 12 savaičių trukmės tyrimą, kurio metu lygintas kartu su įprastu gydymu skiriamas epoprostenolis (N = 56) ir vien įprastas gydymas (N = 55). Išskyrus penkis NYHA II funkcinės klasės pacientus, visi pacientai priklausė III arba IV funkcinėi klasei. Pacientams taikytas įprastas gydymas skyrėsi, jį sudarė visi šie gydymo būdai arba keli iš jų: antikoagulantai buvo skiriami iš esmės visiems pacientams, papildomas deguonis ir diuretikai – dviem trečdaliams pacientų, geriamieji vazodilatoriai – 40 % pacientų, o digoksinas – trečdaliui pacientų. Pagrindinis veiksmingumo įvertis tyrime buvo 6MWT rezultatų pagerėjimas. Medianinės vertės gydymo pradžioje įprasto gydymo grupėje ir kartu su įprastu gydymu skiriamo epoprostenolio vartojimo grupėje buvo atitinkamai 240 metrų ir 270 metrų. Pastebėta, kad po 12 savaičių gydymo pacientams, kuriems buvo atliekamos ilgalaikės epoprostenolio infuzijos, palyginti su pacientais, kuriems jos nebuvo atliekamos, statistiškai reikšmingai padidėjo širdies indeksas (ŠI) ir statistiškai reikšmingai sumažėjo plaučių arterinio kraujospūdžio vidurkis (PAK_v), dešiniojo prieširdžio spaudimo vidurkis (DPS_v), plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP) ir sisteminio arterinio kraujospūdžio vidurkis (SAK_v).

Per 12 savaičių pacientų, kuriems kartu su įprastu gydymu buvo skiriamas epoprostenolis, grupėje, palyginti su pacientų, kuriems taikytas vien įprastas gydymas, grupe, pastebėtas 6MWT rezultatų pokyčio nuo gydymo pradžios statistinis skirtumas (p<0,001) (mediana – 63,5 metro, palyginti su -36,0 metro; vidurkis – 42,9 metro, palyginti su -40,7 metro).

Kai kurių pacientų būklė pasibaigus pirmajai gydymo savaitei akivaizdžiai pagerėjo. Ne tik padidėjo jų fizinis pajėgumas, bet ir statistiškai reikšmingai pagerėjo dispnėjos, kurios sunkumas vertinamas pagal Borgo dispnėjos indeksą, rodmenys. 12-ą savaitę pagerėjo 21 iš 51 (41 %) paciento, gydyto epoprostenoliu, NYHA funkcinė klasė, palyginimui – iš 48 pacientų, kuriems taikytas vien įprastas gydymas, nepagerėjo nė vienas. Tačiau didesniai skaičiui pacientų abiejose grupėse (28 iš 51 [55 %] gydyto epoprostenoliu ir 35 iš 48 [73 %], kuriems taikytas vien įprastas gydymas) funkcinė klasė nepasikeitė, o 2 iš 51 (4 %) gydyto epoprostenoliu ir 13 iš 48 [27 %], kuriems taikytas vien įprastas gydymas, pablogėjo.

Dėl inkstų dializės rinkodaros teisės turėtojas pateikė 14 epoprostenolio vartojimo atliekant inkstų dializę klinikinių tyrimų – trijų kryžminių tyrimų, šešių didelės apimties kontroliuojamų tyrimų ir penkių skubių tyrimų, taip pat žinomų kaip išplėstinės prieigos tyrimai – apžvalgą.

Dviejuose tyrimuose (Nr. 30 ir 31) buvo tiriama galimybė, kad pacientų trombocitai gali tapti atsparūs daugkartiniam epoprostenolio vartojimui ir dėl to, ilgai jį vartojant, gali sumažėti dializės veiksmingumas. Epoprostenolis ir heparinas buvo mėnesį vartojami per kiekvieną dializę atliekant tyrimą Nr. 30 ir du mėnesius – atliekant tyrimą Nr. 31. Sprendžiant pagal kraujo šlapalo azoto (KŠA), kreatinino ir kalio šalinimo atliekant dializę rezultatus ir kūno svorio pokyčius, nebuvo jokių įrodymų, kad dializės veiksmingumas būtų sumažėjęs.

Atliekant didelės apimties kontroliuojamus ir skubius tyrimus, didelis kraujo krešėjimas pasireiškė per maždaug 9 % (n=56) visų su epoprostenoliu atliktų dializių ir per mažiau nei 1 % (n=1) su heparinu atliktų dializių. Dauguma su epoprostenoliu atliktų dializių (67 %), per kurias reikėjo pakeisti dirbtinį inkstą, vėliau užbaigtos su epoprostenoliu krešėjimui nepasireiškus. Tačiau 9 iš 27 su epoprostenoliu atliktų dializių po daugelio bandymų buvo nesėkmingos.

Kraujavimui per dializę ištirti atlikti du didelės apimties perspektyviai kontroliuojami tyrimai (Nr. 19 ir 27) ir penki skubūs tyrimai. Prieš pacientams atliekant pirmąją tyrimo dializę, jie priskirti vienai iš keturių kraujavimo rizikos grupių. Kiekvienam pacientui atsitiktiniu būdu skirta dializė su heparinu arba su epoprostenoliu seka ir atlikta iki šešių dializių per vieną dalyvavimą tyrime Nr. 19 ir iki trijų dializių per vieną dalyvavimą tyrime Nr. 27.

Pacientai, kuriems yra labai didelė kraujavimo rizika, įvertinti atlikus du didelės apimties kontroliuojamus tyrimus; 12 pacientų, kuriems yra labai didelė kraujavimo rizika, atliktos 35 dializės su epoprostenoliu, o 11 pacientų – 28 dializės su heparinu. Per skubius tyrimus 16 pacientų atliktos 24 dializės su epoprostenoliu. Apibendrinus visų su kiekvienu iš vaistinių preparatų (heparinu arba epoprostenoliu) atliktų dializių duomenis, nustatyta, kad dieną iki dializės (-24–0 val.), dializės dieną (0–24 val.) ir dieną po dializės (24–48 val.) kraujavimą patyrė daugiau hepariną vartojusių pacientų, nei vartojusių epoprostenolį tais pačiais laikotarpiais.

Pacientai, kuriems prieš pat pirmąją tyrimo dializę buvo labai didelė kraujavimo rizika, bet kurie patyrė kraujavimą per tris dienas iki jos, priskirti didelės kraujavimo rizikos grupei. Atliekant didelės apimties kontroliuojamus tyrimus, devyniolikai pacientų atlikta 51 dializė su heparinu ir devyniolikai – 44 dializės su epoprostenoliu. Atliekant skubius tyrimus, aštuoniems pacientams atlikta 21 dializė su epoprostenoliu.

Per didelės apimties kontroliuojamus tyrimus, apibendrinus visų dializių duomenis, nustatyta, kad dienomis iki dializės, per dializę ir po dializės kraujavimą patyrė truputį daugiau epoprostenolį vartojusių pacientų nei vartojusių hepariną tais pačiais laikotarpiais. Nebuvo aiškių, nuoseklių įrodymų, kad kurį nors preparatą vartojusiems pacientams būtų dažniau pagerėję arba rečiau pablogėję.

Per skubius tyrimus, palyginti su kiekvienu įvertinimu iki dializės, kraujavimo dažnis paprastai mažėjo su kiekviena vartojant epoprostenolį atlikta dialize. Atliekant didelės apimties kontroliuojamus tyrimus nustatyta, kad pacientams, kuriems ir toliau pasireiškė kraujavimas, jo sunkumas paprastai dažniau mažėjo ir rečiau didėjo hepariną vartojusiems pacientams.

Apskritai šie rezultatai rodo, kad inkstų dializė su epoprostenoliu buvo sistemingai naudinga pacientams, kuriems yra labai didelė kraujavimo rizika. Daugiau pacientų nustojo kraujavę vartodami epoprostenolį, o iš tų, kuriems ir toliau pasireiškė kraujavimas, jo sunkumas mažėjo dažniau nei pacientams, kuriems dializė buvo atliekama su heparinu.

Po diskusijos dėl veiksmingumo ir saugumo duomenų CHMP sutarė dėl galutinių Flolan plaučių arterinės hipertenzijos ir inkstų dializės indikacijų, kurios suformuluotos taip:

Flolan skiriamas pagal šias indikacijas:

Plaučių arterinė hipertenzija

Flolan skiriamas plaučių arterinei hipertenzijai (PAH) (idiopatinei arba paveldimai PAH ir su jungiamųjų audinių ligomis susijusiai PAH) gydyti suaugusiesiems, turintiems PSO III–IV funkcinės klasės simptomų, siekiant pagerinti jų fizinį pajėgumą (žr. 5.1. skyrių).

Inkstų dializė

Flolan skiriamas vartoti atliekant hemodializę kritiniais atvejais, kai vartojant hepariną yra didelė rizika sukelti ar sustiprinti kraujavimą arba kai heparinas yra kontraindikuotinas dėl kitų priežasčių (žr. 5.1. skyrių).

4.2. skyrius. Dozavimas ir vartojimo būdas

Įvairiose valstybėse narėse būta preparato charakteristikų santraukų 4.2. skyriaus skirtumų. Kai kuriais atvejais šie skirtumai atsirado dėl skirtingų indikacijų. Flolan vartojimas vaikams ir pagyvenusiems žmonėms gydyti nesuderintas.

CHMP įvertino pateiktus duomenis ir rekomendavo šį skyrių pertvarkyti – atskirti dozavimą, kai gydant plaučių arterinę hipertenziją epoprostenolis vartojamas atliekant trumpalaikę optimalios dozės nustatymo procedūrą ir kai jis vartojamas atliekant ilgalaikę nepertraukiamą infuziją.

Kalbant apie inkstų dializę, CHMP rekomendavo preparato informaciniuose dokumentuose papildomai nurodyti, kad Flolan tinkamas tik nepertraukiamai infuzijai į kraujagysles arba į kraują, tekantį per dializatorių. CHMP taip pat sutarė dėl rekomenduojamo infuzijų suaugusiesiems grafiko.

4.3. skyrius. Kontraindikacijos

Įvairiose valstybėse narėse yra kontraindikacijų formuluotės skirtumų ir apie šias kontraindikacijas pateikta informacija yra nevienodai išsami.

CHMP įvertino turimų klinikinių tyrimų duomenis, po pateikimo į rinką surinktus duomenis ir paskelbtą literatūrą ir pritarė šioms indikacijoms:

Flolan kontraindikuotinas pacientams, kuriems padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba kuriai nors pagalbinei medžiagai, taip pat pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu, pasireiškusiu dėl sunkios kairiojo skilvelio disfunkcijos. Flolan negalima vartoti ilgalaikėms infuzijoms atlikti tiems pacientams, kuriems per optimalios dozės nustatymo procedūrą pasireiškė plaučių edema.

4.4. skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra į 4.4. skyrių įtrauktų specialių įspėjimų ir atsargumo priemonių skirtumų ir apie juos pateikta informacija yra nevienodai išsami. Nustatyta, kad nevienodai nurodyti per infuziją pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, išemija pacientams, sergantiems sunkia angina.

CHMP sutarė pertvarkyti šį skyrių ir įtraukti įspėjimą dėl pacientų, sergančių vainikinės arterijos liga. Šiame skyriuje taip pat pabrėžiama, kad dėl acetato buferio vartojimo atliekant inkstų dializę epoprostenolis turi didesnę hipotenzinį poveikį.

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

4.6. skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

CHMP sutarė, kad apie epoprostenolio vartojimą gydant nėščias moteris yra mažai duomenų (C. Schaefer 2007, Reprotox 2010). Tai nurodyta ir preparato charakteristikų santraukos skyriuje. CHMP taip pat sutarė, kad nesant kitų vaistų, epoprostenolis gali būti vartojamas gydant moteris, nusprendusias nenutraukti nėštumo, nepaisant žinomos rizikos nėštumo metu susirgti plaučių arterine

hipertenzija. Galiausiai, kadangi apie epoprostenolio poveikį moterų vaisingumui duomenų nėra, ši informacija preparato charakteristikų santraukoje pateikta kartu su informacija apie reprodukcinis tyrimus su gyvūnais, per kuriuos nenustatyta jokio poveikio vaisingumui.

4.8. skyrius. Nepageidaujami reiškiniai

Pasiūlymas dėl 4.8. skyriaus pakeitimų iš esmės grindžiamas pagrindinėmis saugumo charakteristikomis, dėl kurių susitarta 2009 m. per darbo pasidalijimo vertinant periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus procedūrą (IE/H/PSUR/0018/001).

Toji informacija jau buvo pateikiama daugumoje valstybių narių ir iš esmės buvo priimtina. CHMP paprašė, kad nepageidaujamų reakcijų į vaistą lentelėje būtų padaryti redakciniai pakeitimai ir pateikti paaiškinimai.

Į šį skyrių įtraukta informacija apie perdozavimo poveikį kraujospūdžiui.

5.1. skyrius. Farmakodinaminės savybės

CHMP sutarė, kad atsižvelgiant į naujausias preparatų charakteristikų santraukų rengimo gaires į šį skyrių reikia įtraukti seniai žinomą klinikinių tyrimų informaciją, kuria grindžiamos indikacijos.

Rinkodaros teisės turėtojo paprašyta įvertinti visus kitus nacionaliniu lygmeniu patvirtintos preparato charakteristikų santraukos skyrius ir pasiūlyti tinkamus teksto, kuriame yra skirtumų, pakeitimus. Taip pat ištaisytos nedidelės spausdinimo klaidos. CHMP priėmė visus šiuos pakeitimus.

Ženklimas

Ženklimas atnaujintas pagal naujausią QRD v8 šabloną.

Pakuotės lapelis

Atsižvelgiant į visus preparato charakteristikų santraukos pakeitimus, yra keli atitinkami pakuotės lapelio pakeitimai. Padarius pataisas atliktas suprantamumo testas, kurio rezultatai pateikti ir įvertinti per kreipimosi procedūrą. CHMP patvirtino galutinę pakuotės lapelio formuluotę.

Kokybė. 3 modulis

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė pasiūlymą dėl kokybės modulio suderinimo. Informacija apie miltelių ir tirpiklio infuziniam tirpalui kūrimą, gamybą ir kontrolę pateikta tinkamai. Atliktų bandymų rezultatai rodo pakankamą svarbių preparato kokybės charakteristikų nuoseklumą ir pastovumą, o tai atitinkamai leidžia padaryti išvadą, kad šių preparatų poveikis klinikinėmis sąlygomis turėtų būti patenkinamas ir pastovus. Remdamasis duomenų peržiūros rezultatais CHMP patvirtino suderintą 3 modulį.

Taigi remdamasis rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymo ir atsakymų vertinimu bei komiteto diskusijų rezultatais CHMP patvirtino suderintus Flolan ir susijusių pavadinimų preparatų informacinius dokumentus. Visų pirma suderintos indikacijos ir su jomis susijusios dozavimo rekomendacijos, įspėjimai ir informacija apie vaisingumą, nėštumo ir žindymo laikotarpį. Taip pat patvirtintas suderintas 3 modulis. Remdamasis pirmiau pateiktais duomenimis CHMP mano, kad Flolan ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra palankus, o suderinti preparato informaciniai dokumentai tinkami patvirtinti.

Rinkodaros teisių sąlygų keitimo pagrindas

Kadangi

- komitetas pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį apsvarstė kreipimąsi;

- komitetas apsvarstė nustatytus Flolan ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų terapinių indikacijų, dozavimo, kontraindikacijų ir įspėjimų skirtumus;
- komitetas peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pateiktus esamų klinikinių tyrimų duomenis, farmakologinio budrumo duomenis ir paskelbtą literatūrą, kuriais grindžiamas siūlomas preparato informacinių dokumentų suderinimas;
- komitetas pritarė rinkodaros teisės turėtojų siūlomam preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimui;

CHMP rekomendavo pakeisti Flolan ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teisių sąlygas.