

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu
izmaiņām**

Zinātniskie secinājumi

IEVADS

Flolan sastāvā ir epoprostenola nātrijs, kas ir epoprostenola mononātrija sāls – prostaglandīns, kurš dabīgi veidojas asinsvados. Tas ir spēcīgs trombocītu agregācijas inhibitors, kā arī spēcīgs asinsvadu paplašinātājs.

Epoprostenola nātrijs ir indicēts lietošanai nieru dialīzē, kad heparīna lietošana ir saistīta ar lielu pastiprinātas asiņošanas risku. Epoprostenola nātrijs ir indicēts arī plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai.

Flolan ir reģistrēts šādās dalībvalstīs: Austrijā, Beļģijā, Čehijas Republikā, Dānijā, Igaunijā, Francijā, Īrijā, Itālijā, Luksemburgā, Maltā, Nīderlandē, Spānijā un Apvienotajā Karalistē, kā arī Norvēģijā.

Flolan ir iekļauts zāļu sarakstā zāļu apraksta saskaņošanai saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu. Tā kā dalībvalstīs par iepriekš minēto zāļu (un sinonīmisko nosaukumu zāļu) reģistrāciju bija pieņēmušas dažādus lēmumus, Eiropas Komisija 2011. gada 15. jūnijā paziņoja CHMP/EMA sekretariātam par oficiālu pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu, lai novērstu atšķirības starp valstīs reģistrētiem zāļu aprakstiem un tādējādi saskaņotu to dažādos zāļu aprakstus un marķējuma un lietošanas instrukcijas visā Eiropas Savienībā.

CHMP novērtēja zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka (RAĪ) piedāvāto saskaņoto zāļu aprakstu, ņemot vērā esošos nacionālos zāļu aprakstus un esošos zinātniskos datus un apsprieda indikācijas katram konkrētajam medicīniskajam stāvoklim. *Flolan* ir indicēts plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) un nieru dialīzes gadījumā. RAĪ iesniedza pieejamos klīniskos pētījumus šīm abām indikācijā kopā ar pēcreģistrācijas datiem un publicēto literatūru un CHMP tos apsprieda gan attiecībā uz efektivitātes, gan drošuma aspektiem. Galvenās atšķirības bija šādos zāļu apraksta apakšpunktos:

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Šis apakšpunkts ir viens no saskaņošanai noteiktajiem. Dažādās dalībvalstīs reģistrētās indikācijas ir: plaušu arteriālā hipertensija un nieru dialīze. CHMP tika pieprasīts novērtēt šīm indikācijām pieejamos datus un apstiprināt RAĪ piedāvāto formulējumu.

RAĪ iesniedza šādus klīnisko pētījumu datus, un tos apsprieda šīs procedūras ietvaros.

Hroniskas, pastāvīgas epoprostenola infūzijas pacientiem ar idiopātisku vai pārmantotu plaušu arteriālo hipertensiju tika pētītas divos prospektīvos, atklātos, nejaušinātos pētījumos astoņu un 12 nedēļu garumā (attiecīgi $n=25$ un $n=81$), salīdzinot epoprostenola lietošanu kombinācijā ar konvencionālu terapiju un atsevišķu konvencionālu terapiju. Konvencionālā terapija pacientiem bija atšķirīga un iekļāva dažas vai visas no šādām zālēm: antikoagulanti gandrīz visiem pacientiem; perorālie vazodilatatori, diurētiķi un digoksīns pusei līdz divām trešdaļām pacientu, kā arī papildu skābeklis aptuveni pusei pacientu. Divi pacienti atbilda Ņujorkas sirds asociācijas (NYHA) II funkcionālai klasei, bet pārējie pacienti atbilda III vai IV funkcionālai klasei. Tā kā rezultāti divos pētījumos bija līdzīgi, tie ir aprakstīti apkopotā veidā. Apvienotās sākotnējā sešu minūšu iešanas testa mediānās vērtības konvencionālās terapijas lietotāju grupā un epoprostenola plus konvencionālās terapijas lietotāju grupā bija attiecīgi 266 metri un 301 metri.

Pacientiem, kuri saņēma epoprostenolu hroniski, bija statistiski atšķirīgs kardiālā indeksa ($0,33$ pret $0,12$ l/min/m²), izsviedes tilpuma ($6,01$ pret $-1,32$ ml/sitienā), arteriālā skābekļa saturācijas ($1,62$ pret $0,85$ %), vidējā plaušu artērijas spiediena ($-5,39$ pret $1,45$ mmHg), labā priekškambara vidējā spiediena ($-2,26$ pret $0,59$ mm Hg), kopējās plaušu rezistences ($-4,52$ pret $1,41$ Wood vien.), plaušu vaskulārās rezistences ($-3,60$ pret $1,27$ Wood vien.) un sistēmiskās vaskulārās rezistences ($-4,31$ pret $0,18$ Wood vien.) uzlabojums, salīdzinot ar sākotnējo, nekā pacientiem, kuri to nesaņēma. Vidējais sistēmiskais arteriālais spiediens nebija nozīmīgi atšķirīgs starp divām grupām ($-4,33$ pret $-3,05$ mmHg). Šie

hemodinamiskie uzlabojumi acīmredzami saglabājās, kad atklātā, nerandomizētā pētījumā epoprostenolu lietoja vismaz 36 mēnešus.

Statistiski nozīmīgu uzlabojumu novēroja slodzes tolerancē ($p=0,001$), ko izvērtēja pēc sešu minūšu iešanas testa (6MIT) pacientiem, kuri saņēma ilgstošu intravenozu epoprostenolu kopā ar konvencionālo terapiju ($n=52$) astoņas vai 12 nedēļas, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai konvencionālo terapiju ($n=54$) (apvienotās mediānās izmaiņas 8. un 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo: 49 pret -4 metri; vidējais: 55 pret -4 metri). Uzlabojums bija vērojams jau pirmajā terapijas nedēļā. Ārstēšanas perioda beigās 12 nedēļu pētījumā izdzīvošanas rādītāji uzlabojās pacientiem ar NYHA III un IV funkcionālo klasi. Astoņi no 40 (20 %) pacientiem, kuri saņēma tikai konvencionālo terapiju, nomira, turpretī neviens no 41 pacienta, kuri saņēma epoprostenolu, nenomira ($p=0,003$).

Prospektīvā, atklātā, nejaušinātā 12 nedēļu ilgā pētījumā tika pētīts hronisku, pastāvīgu epoprostenola infūziju lietojums pacientiem ar plaušu arteriālo hipertensiju/sklerodermijas spektra slimībām (PAG/SSD), salīdzinot pacientus, kuri saņēma epoprostenolu plus konvencionālo terapiju ($n=56$) ar tiem, kuri saņēma tikai konvencionālo terapiju ($n=55$). Pieci pacienti atbilda Ņujorkas sirds asociācijas (NYHA) II funkcionālai klasei, bet pārējie pacienti atbilda III vai IV funkcionālai klasei. Konvencionālā terapija pacientiem bija atšķirīga un iekļāva dažas vai visas no šādām zālēm: antikoagulanti gandrīz visiem pacientiem, papildu skābeklis un diurētiķi divām trešdaļām pacientu, perorālie vazodilatatori 40 % pacientu un digoksīns trešdaļai pacientu. Šī pētījuma primārais efektivitātes rādītājs bija uzlabojums sešu minūšu iešanas testā. Sākotnējā mediānā vērtība konvencionālās terapijas lietotāju grupā un epoprostenola plus konvencionālās terapijas lietotāju grupā bija attiecīgi 240 metru un 270 metru. Statistiski nozīmīgu kardiālā indeksa (KI) palielinājumu un statistiski nozīmīgu plaušu arteriālā spiediena (PAP_m), labā priekškambara vidējā spiediena (RAP_m) plaušu vaskulārās rezistences (PVR) un vidējā sistēmiskā arteriālā spiediena (SAP_m) samazinājumu pēc 12 nedēļu ārstēšanas novēroja pacientiem, kuri hroniski saņēma epoprostenolu, salīdzinot ar tiem, kuri to nesaņēma.

12 nedēļu laikā statistiska atšķirība ($p<0,001$) 6MIT, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, tika novērota pacientu grupā, kuri saņēma epoprostenolu un konvencionālo terapiju, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri saņēma tikai konvencionālo terapiju (mediāna: 63,5 pret -36,0 metri; vidējais: 42,9 pret -40,7 metri).

Dažiem pacientiem uzlabojums bija vērojams terapijas pirmās nedēļas beigās. Uzlabojumu slodzes tolerancē pavadīja statistiski nozīmīgs uzlabojums aizdusas vērtējumā, kas tika novērtēts ar *Borg Dyspnoea Index*. 12. nedēļā NYHA funkcionālā klase uzlabojās 21 no 51 (41 %) pacienta, ārstētiem ar epoprostenolu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai konvencionālo terapiju ($n=48$), kuru vidū nebija neviena tāda. Taču vairāk pacientu abās terapijas grupās (28/51 [55 %] ar epoprostenolu un 35/48 [73 %] ar vienu pašu konvencionālo terapiju) neuzrādīja funkcionālās klases izmaiņas, un 2/51 (4 %) ar epoprostenolu un 13/48 (27 %) ar vienu pašu konvencionālā terapiju uzrādīja pasliktināšanos.

Nieru dialīzes sakarā reģistrācijas apliecību īpašnieki prezentēja pārskatu par 14 klīniskiem pētījumiem, kuros tika pētīta epoprostenola lietošana nieru dialīzē: trīs krusteniskus pētījumus, sešus specializētus kontrolētus pētījumus un piecus neatliekama veida jeb paplašinātas pieejamības pētījumus.

Divi pētījumi (30 un 31) bija vērsti uz iespējamību, ka pacientu trombocīti varētu kļūt nejutīgi pret terapiju, atkārtoti lietojot epoprostenolu, un, tā ilgstoši lietojot, negatīvi ietekmēt dialīzes efektivitāti. Epoprostenolu un heparīnu lietoja katrā dialīzes reizē vienu mēnesi pētījumā Nr. 30 un divus mēnešus pētījumā Nr. 31. Netika iegūti norādījumi par samazinātu efektivitāti, atkārtoti lietojot epoprostenolu vai heparīnu, ko parādīja dialīzes laikā atdalītie *BUN*, kreatinīns, kālijs un ķermeņa masas izmaiņas.

Specializētos, kontrolētos pētījumos un neatliekamajos pētījumos nozīmīga recēšana tika novērota aptuveni 9 % ($n=56$) no visām epoprostenola dialīzēm un <1 % ($n=1$) heparīna dialīzēs. Lielākajā daļā dialīžu ar epoprostenolu (67 %), kurās bija nepieciešama mākslīgās nieres aizstāšana, pēcāk tika pabeigtas, izmantojot epoprostenolu un neizraisot recēšanu. Taču deviņas no 27 dialīzēm ar epoprostenolu bija neveiksmīgas arī pēc vairākkārtējiem mēģinājumiem.

Divi specializēti, prospektīvi kontrolēti pētījumi (19 un 27) un pieci neatliekama veida pētījumi tika veikti, lai izpētītu asiņošanu dialīzes laikā. Pacienti tika iedalīti vienā no četrām asiņošanas riska grupām pirms tiem tika veikta pirmā dialīze pētījuma ietvaros. Katram pacientam pēc nejaušības principa tika nozīmētas secīgas dialīzes ar heparīnu vai epoprostenolu un iestājoties pētījumā Nr. 19, tie saņēma līdz sešām dialīzēm, bet pētījumā Nr. 27 – līdz trīs dialīzēm.

Pacienti ar ļoti augstu asiņošanas risku tika novērtēti specializētos kontrolētos pētījumos; 12 pacienti ar ļoti augstu asiņošanas risku saņēma 35 epoprostenola dialīzes, un 11 pacienti saņēma 28 heparīna dialīzes. Neatliekama veida pētījumos 16 pacienti saņēma 24 epoprostenola dialīzes. Kad visas dialīzes ar katru no ārstēšanas veidiem (heparīnu vai epoprostenolu) tika salīdzinātas, pacientiem, kuri lietoja heparīnu, novēroja biežāku asiņošanu gan dienā pirms dialīzes (-24-0 stundas), dialīzes dienā (0-24 stundas), gan dienu pēc dialīzes (24-48 stundas), salīdzinot ar epoprostenola lietotājiem šajos pašos laika periodos.

Pacienti ar augstu asiņošanas risku tieši pirms viņu pirmās dialīzes pētījumā, bet kuri asiņoja trīs dienas pirms tam, tika klasificēti kā ar augstu asiņošanas risku. 19 pacienti saņēma 51 heparīna dialīzi un 19 saņēma 44 epoprostenola dialīzes specializētos, kontrolētos pētījumos. Astoņi pacienti saņēma 21 epoprostenola dialīzi neatliekama veida pētījumos.

Specializētos, kontrolētos pētījumos, apkopojot visas dialīzes, nedaudz vairāk pacientiem, kuri lietoja epoprostenolu, novēroja asiņošanu pirms dialīzes, dialīzē un pēc dialīzes dienās, salīdzinot ar pacientiem šajos pašos laika periodos, kuri lietoja heparīnu. Nebija precīzu, konsekventu pierādījumu, ka pacientiem, kuri saņēma jebkuru no ārstēšanas veidiem veselības stāvoklis biežāk uzlabojās vai retāk pasliktinājās.

Neatliekama veida pētījumos, salīdzinot ar katru pirmsdialīzes novērtējumu, asiņošanas incidence kopumā ar katru epoprostenola dialīzi bija samazināta. No pacientiem, kuri turpināja asiņot, kopumā asiņošanas smagums mazinājās biežāk un pasliktinājās retāk pacientiem, kuri specializētos, kontrolētos pētījumos saņēma heparīnu.

Kopumā šie rezultāti norāda uz to, ka nieru dialīze ar epoprostenolu konsekventi deva ieguvumu pacientiem ar ļoti augstu asiņošanas risku. Asiņošana apstājās vairāk pacientiem, kuri lietoja epoprostenolu, savukārt tiem, kuriem asiņošana turpinājās, tās smagums mazinājās biežāk nekā pacientiem, kuriem dialīzes veica, izmantojot heparīnu.

Diskusijas par efektivitātes un drošuma datiem rezultātā *CHMP* vienojās par šādu formulējumu attiecībā uz galīgajām *Flolan* indikācijām plaušu arteriālās hipertensijas un nieru dialīzes gadījumā:

Flolan indicēts

plaušu arteriālās hipertensijas gadījumā

Flolan indicēts *plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai (idiopātiskas vai pārmantotas PAH un ar saistaudu slimībām saistītas PAH) pacientiem ar WHO III-IV funkcionālās klases simptomiem, lai uzlabotu slodzes toleranci (skat. 5.1. apakšpunktu).*

nieru dialīzes gadījumā

Flolan indicēts *lietošanai hemodialīzē neatliekamās situācijās, kad heparīna lietošana ir saistīta ar augstu pastiprinātas asiņošanas risku vai gadījumā, kad heparīns citu iemeslu dēļ ir kontrindicēts (skat. 5.1. apakšpunktu).*

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Dalībvalstīs zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā bija norādīts atšķirīgs teksts. Dažos gadījumos šis atšķirības ir atšķirīgo indikāciju dēļ. *Flolan* lietošana bērniem un gados vecākiem cilvēkiem nav saskaņota.

CHMP novērtēja iesniegtos datus un rekomendēja pārstrukturēt šo apakšpunktu, atdalot epoprostenola devas īslaicīgai (akūtai) PAH ārstēšanai, no devām, kas lietojamas ilgtermiņā, pastāvīgu infūziju veidā.

Nieru dialīzēm *CHMP* rekomendēja zāļu aprakstā pievienot faktu, ka *Folan* ir piemērots tikai pastāvīgām infūzijām intravaskulāri vai dialīzes aparāta pievadītajās asinīs. Tas piekrita arī rekomendētam infūziju režīmam pieaugušajiem.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Dalībvalstu vidū ir atšķirīgs kontrindikāciju formulējums, kā arī atšķirības paskaidrojumos attiecībā uz šīm kontrindikācijām.

CHMP novērtēja pieejamos klīnisko pētījumu datus, pēcreģistrācijas datus un publicēto literatūru un vienojās par šādām kontrindikācijām:

Folan ir kontrindicēts pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, pacientiem ar pārslodzes sirds mazspēju, kas attīstās smagas kreisā kambara disfunkcijas dēļ. *Folan* nedrīkst lietot pastāvīgi pacientiem, kuriem plaušu tūska attīstās devas pielāgošanas laikā.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

4.4. apakšpunktā iekļautajos īpašos brīdinājumos un lietošanas piesardzībā atrodamas atšķirības, kā arī paskaidrojumos, kas doti attiecībā uz šiem brīdinājumiem/piesardzības pasākumiem. Konstatētās atšķirības ietver sarežģījumus infūzijas ievades laikā un išēmiju pacientiem ar smagu stenokardiju.

CHMP vienojās par šī apakšpunkta pārstrukturēšanu un brīdinājumu pievienošanu par pacientiem ar koronārām sirds slimībām. Šajā apakšpunktā tika uzsvērtā arī epoprostenola pagarinātā hipotensīvā iedarbība, nieru dialīzes laikā pievienotā acetāta bufervielas dēļ.

Citi zāļu apraksta apakšpunkti

4.6. apakšpunkts – Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

CHMP piekrita, ka pieejami ierobežoti dati par epoprostenola lietošanu grūtniecēm (*Schaefer 2007, Reprotox 2010*). Zāļu apraksta apakšpunktā tas tika vairākkārt atkārtots. *CHMP* arī piekrita, ka alternatīvu zāļu trūkuma dēļ epoprostenolu var lietot tām sievietēm, kuras izvēlas saglabāt viņu grūtniecību, neskatoties uz zināmu plaušu arteriālās hipertensijas risku grūtniecības laikā. Noslēgumā, tā kā nav datu par epoprostenola ietekmi uz cilvēku auglību, šo informāciju iekļāva zāļu aprakstā kopā ar informāciju par reprodukcijas pētījumiem dzīvniekiem, kuros nav novērota ietekme uz auglību.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Piedāvājums veikt izmaiņas 4.8. apakšpunktā galvenokārt tika pamatots ar Pamata drošuma profilu (*Core Safety Profile (CSP)*), par ko vienojās 2009.gadā *PSUR Worksharing Procedure (IE/H/PSUR/0018/001)* ietvaros.

Šī informācija lielākajā daļā dalībvalstu jau bija pieejama un kopumā tikusi atzīta. *CHMP* pieprasīja redakcionālas izmaiņas un paskaidrojumus nevēlamo blakusparādību tabulā.

Šajā apakšpunktā tika pievienota pārdozēšanas ietekme uz asinsspiedienu.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

CHMP piekrita, ka, ņemot vērā jaunākās zāļu apraksta vadlīnijas, ilgstoši zināmā informāciju, kas iegūta no klīniskajiem pētījumiem un kas pamato indikācijas, ir nepieciešams iekļaut šajā apakšpunktā.

RAĪ tika lūgts novērtēt visus citus nacionāli apstiprināto zāļu aprakstu apakšpunktus un ieteikt atbilstošas teksta izmaiņas, ja konstatējamās atšķirības. Turklāt tika izlabotas nelielas tipogrāfiskas kļūdas. Visas šīs izmaiņas apstiprināja *CHMP*.

Marķēšana

Marķēšana tika precizēta atbilstoši jaunākajam *QRD v8* paraugam.

Lietošanas instrukcija

Atbilstoši izmaiņām zāļu aprakstā, veicamas vairākas attiecīgas izmaiņas lietošanas instrukcijā. Pēc izmaiņu ieviešanas tika veikta lasāmības pārbaude, kas tika iesniegta un novērtēta pārvērtēšanas procedūrā. CHMP pieņēma galīgo lietošanas instrukcijas formulējumu.

Kvalitāte – 3. Modulis

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza priekšlikumu par kvalitātes moduļa saskaņošanu. Informācija par infūziju šķīduma pagatavošanai paredzētā pulvera un šķīdinātāja izstrādi, ražošanu un kontroli tika pasniegta apmierinošā veidā. Veiktie pārbaucēju rezultāti norāda uz apmierinošu būtisko zāļu kvalitātes īpašību atbilstību un vienādību, un tas attiecīgi ļauj secināt, ka šīm zālēm būtu jāuzrāda apmierinoša un vienvērtīga klīniskā iedarbība. Pamatojoties uz datu pārskatu, CHMP apstiprināja saskaņoto 3. moduli.

Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma un atbilžu vērtējumu un turpmākās apspriedes Komitejā, CHMP apstiprināja saskaņotu produkta informācijas komplektu *Folan* un sinonīmisko nosaukumu zālēm. Īpaši saskaņoja indikācijas un ar tām saistītos ieteikumus par devām, brīdinājumiem un informāciju par auglību, grūtniecību un zīdīšanu. Apstiprināja arī saskaņotu 3. moduli. Ņemot vērā iepriekš minēto, CHMP uzskata, ka *Folan* un sinonīmisko nosaukumu zālēm ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga un saskaņotie produkta informācijas dokumenti ir apstiprināmi.

Pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām

Tā kā:

- Komiteja izskatīja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu;
- Komiteja izskatīja konstatētās *Folan* un sinonīmisko nosaukumu zāļu atšķirības attiecībā uz terapeitiskām indikācijām, devām, kontrindikācijām un brīdinājumiem;
- Komiteja pārskatīja RAĪ iesniegtos datus no esošajiem klīniskajiem pētījumiem, farmakovigilances datus un publicēto literatūru, kas pamato lietošanas instrukcijas piedāvāto saskaņojumu;
- Komiteja piekrita saskaņot reģistrācijas apliecības īpašnieku piedāvāto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju.

CHMP ieteica reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas, un šim nolūkam *Folan* un sinonīmisko nosaukumu (skat. I pielikumu) zāļu apraksts un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.