

Państwo Członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
Wielka Brytania	Glaxo Wellcome UK Ltd Stockley Park West Uxbridge Middlesex, UB11 1BT United Kingdom	Flolan 1.5mg Injection	1,5 mg	Jałowy liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie	1,5 mg/50ml

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków dopuszczenia do obrotu

Wnioski naukowe

Wprowadzenie

Flolan zawiera epoprostenol sodu, który jest solą jednosodową epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny wytwarzanej przez naczynia krwionośne. Jest to silny inhibitor agregacji płytek krwi oraz silny czynnik powodujący rozszerzanie naczyń krwionośnych.

Epoprostenol sodu jest wskazany do stosowania w dializie nerek, gdy stosowanie heparyny niesie wysokie ryzyko spowodowania lub nasilenia krwawienia. Epoprostenol sodu jest także wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Flolan zatwierdzono w następujących państwach członkowskich: Austria, Belgia, Dania, Estonia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Malta, Republika Czeska, Wielka Brytania, Włochy i Norwegia.

Flolan umieszczono na liście produktów w celu dokonania harmonizacji charakterystyk produktu leczniczego zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE. Ze względu na rozbieżne decyzje podjęte przez państwa członkowskie odnośnie do zatwierdzenia wyżej wspomnianych produktów (i produktów z nimi związanych pod różnymi nazwami) Komisja Europejska powiadomiła dnia 15 czerwca 2011 r. sekretariat CHMP/EMA o oficjalnym wszczęciu procedury arbitrażowej zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE w celu rozwiązania rozbieżności między różnymi charakterystykami produktu leczniczego zatwierdzonymi na poziomie krajowym i zharmonizowania rozbieżnych charakterystyk produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta w Unii Europejskiej.

CHMP ocenił zharmonizowane informacje o produkcie zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, uwzględniając obecne informacje krajowe oraz istniejące dane naukowe i omówił wskazania w przypadku każdej z jednostek chorobowych. Flolan jest wskazany w tętnicznym nadciśnieniu płucnym i dializie nerek. Dostępne badania kliniczne dotyczące tych wskazań zostały przedstawione przez podmiot odpowiedzialny wraz z danymi z okresu po wprowadzeniu do obrotu i opublikowaną literaturą i zostały omówione przez CHMP ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Główne rozbieżności dotyczyły następujących punktów charakterystyki produktu leczniczego:

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Ten punkt jest jednym z podlegających harmonizacji. Wskazania zatwierdzone w różnych państwach członkowskich to: tętniczne nadciśnienie płucne i dializa nerek. Do CHMP zwrócono się o ocenę dostępnych danych dotyczących wskazań i potwierdzenie sformułowania zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił następujące dane pochodzące z badań klinicznych, które zostały omówione wraz z oceną tych procedur.

Długotrwałe ciągłe wlewy epoprostenolu u pacjentów z idiopatycznym lub dziedzicznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym badano podczas dwóch prospektywnych, otwartych, randomizowanych badań trwających 8 i 12 tygodni (odpowiednio N=25 and N=81) porównujących epoprostenol oraz terapię konwencjonalną z samą terapią konwencjonalną. Terapia konwencjonalna różniła się w zależności od pacjenta i obejmowała niektóre lub wszystkie spośród następujących: antykoagulanty u zasadniczo wszystkich pacjentów; doustne czynniki rozszerzające naczynia krwionośne, diuretyki i digoksyny u połowy do dwóch trzecich pacjentów oraz uzupełniająco tlen u około połowy pacjentów. Z wyjątkiem 2 pacjentów o funkcjonalnej klasie II według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA) wszyscy pacjenci byli w klasie III lub IV. Ponieważ wyniki w obu badaniach były podobne, wyniki połączono i opisano. Połączone wyjściowe wartości mediany testu

6-minutowego marszu dla grupy terapii konwencjonalnej oraz epoprostenolu plus terapii konwencjonalnej wynosiły odpowiednio 266 i 301 metrów.

Poprawę w stosunku do wartości wyjściowej dla wskaźnika rzutu serca ($0,33$ wobec $-0,12$ l/min/m²), objętości wyrzutowej ($6,01$ wobec $-1,32$ ml/uderzenie), wysycenia krwi tętniczej tlenem ($1,62$ wobec $-0,85\%$), średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ($-5,39$ wobec $1,45$ mm Hg), średniego ciśnienia w prawym przedsionku ($-2,26$ wobec $0,59$ mm Hg), całkowitego oporu naczyń płucnych ($-4,52$ wobec $1,41$ jedn. Wood), płucnego oporu naczyniowego ($-3,60$ wobec $1,27$ jedn. Wood) i układowego oporu naczyniowego ($-4,31$ wobec $0,18$ jedn. U) statystycznie różniły się między pacjentami otrzymującymi epoprostenol przez dłuższy czas i tymi, którzy go nie otrzymywali. Średnie układowe ciśnienie tętnicze nie różniło się istotnie między dwiema grupami ($-4,33$ wobec $-3,05$ mm Hg). Te poprawy wskaźników hemodynamicznych wydawały się utrzymywać przy podawaniu epoprostenolu przez przynajmniej 36 miesięcy w otwartym badaniu nierandomizowanym.

Istotnie statystyczną poprawę obserwowano pod względem wydajności wysiłkowej ($p=0,001$) zmierzonej w teście 6-minutowego marszu (6MWT) u pacjentów otrzymujących stale dożylnie epoprostenol plus leczenie konwencjonalne ($N=52$) przez 8 lub 12 tygodni w porównaniu do otrzymujących tylko leczenie konwencjonalne ($N=54$) (łączna zmiana w 8 i 12 tygodniu w porównaniu z wartością wyjściową — mediana: 49 wobec -4 metrów; średnia: 55 wobec -4 metrów). Poprawa była widoczna już w pierwszym tygodniu leczenia. Pod koniec okresu leczenia w badaniu trwającym 12 tygodni przeżycie uległo poprawie u pacjentów w III i IV klasie funkcjonalnej NYHA. Zmarło ośmiu spośród 40 (20%) pacjentów otrzymujących tylko leczenie konwencjonalne, podczas gdy nie zmarł żaden spośród 41 pacjentów otrzymujących epoprostenol ($p=0,003$).

Długotrwałe ciągłe wlewy epoprostenolu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym/chorobami twardzinopodobnymi badano podczas prospektywnego, otwartego, randomizowanego badania trwającego 12 tygodni porównującego epoprostenol oraz terapię konwencjonalną ($N = 56$) z samą terapią konwencjonalną ($N = 55$). Z wyjątkiem pięciu pacjentów o funkcjonalnej klasie II NYHA wszyscy pacjenci byli w klasie III lub IV. Terapia konwencjonalna różniła się w zależności od pacjenta i obejmowała niektóre lub wszystkie spośród następujących: antykoagulanty u zasadniczo wszystkich pacjentów; uzupełniający tlen i diuretyki u dwóch trzecich pacjentów, doustne czynniki rozszerzające naczynia krwionośne u 40% pacjentów i digoksyna u jednej trzeciej pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności badania była poprawa testu 6MWT. Mediana wartości wyjściowej dla grupy terapii konwencjonalnej i grupy epoprostenolu i terapii konwencjonalnej wynosiła odpowiednio 240 i 270 metrów. Istotny statystycznie wzrost wskaźnika rzutu serca (CI) oraz istotny statystycznie spadek średniego płucnego ciśnienia tętniczego (PAP_m), średnie ciśnienie w prawym przedsionku (RAP_m), płucny opór naczyniowy (PVR) i średnie układowe ciśnienie tętnicze (SAP_m) po 12 tygodniach leczenia były obserwowane u pacjentów otrzymujących epoprostenol przez dłuższy czas i u tych, którzy go nie otrzymywali.

Przez 12 tygodni statystyczną różnicę ($p<0,001$) zmiany w porównaniu z wartością wyjściową dla 6MWT obserwowano w grupie otrzymującej epoprostenol i terapię konwencjonalną w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie terapię konwencjonalną (mediana: 63,5 wobec $-36,0$ metra; średnia: 42,9 wobec $-40,7$ metra).

U niektórych pacjentów poprawa była widoczna pod koniec pierwszego tygodnia leczenia. Poprawie wydolności wysiłkowej towarzyszyły istotne statystycznie poprawy pod względem bezdechu zmierzone za pomocą wskaźnika bezdechu Borga. W tygodniu 12. klasa funkcjonalna NYHA uległa poprawie u 21 spośród 51 (41%) pacjentów leczonych epoprostenolem w porównaniu z żadnym spośród 48 pacjentów leczonych tylko za pomocą terapii konwencjonalnej. Jednakże więcej pacjentów w obu grupach terapeutycznych (28/51 [55%] w przypadku epoprostenolu i 35/48 [73%] w przypadku jedynie terapii konwencjonalnej) wykazywało brak zmiany klasy funkcjonalnej

i u 2/51 (4%) w grupie epoprostenolu oraz 13/48 (27%) w grupie samej terapii konwencjonalnej doświadczyło pogorszenia klasy funkcjonalnej.

W przypadku dializy nerek podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd 14 badań klinicznych oceniających stosowanie epoprostenolu w dializie nerek: trzy badania przekrojowe, sześć głównych badań kontrolowanych i pięć dotyczących sytuacji nagłych znanych także jako badania rozszerzonego dostępu.

Dwa badania (30 i 31) oceniały możliwość rozwoju oporności płytek krwi pacjenta na powtarzane stosowanie epoprostenolu i tym samym pogorszenie skuteczności dializy przy dłuższym stosowaniu. W badaniu 30 przez jeden miesiąc, a w badaniu 31 przez dwa miesiące, podczas każdej dializy stosowano epoprostenol lub heparynę. Nie było wskazań, że skuteczność zmniejszała się wraz z powtarzaniem stosowania epoprostenolu lub heparyny, co wykazywało usuwanie podczas dializy azotu mocznika, kreatyniny, potasu oraz zmiany masy ciała.

W głównych badaniach kontrolowanych i dotyczących sytuacji nagłych poważne krzepnięcie występowało w około 9% (n=56) wszystkich dializ z użyciem epoprostenolu oraz w <1% (n=1) dializ z użyciem heparyny. Większość dializ z użyciem epoprostenolu (67%), które wymagały wymiany sztucznej nerki zakończono następnie z epoprostenolem bez krzepnięcia. Jednak 9 spośród 27 dializ z użyciem epoprostenolu mimo wielu prób zakończyło się niepowodzeniem.

W celu oceny krwawienia podczas dializy przeprowadzono dwa główne prospektywne badania kontrolowane (19 i 27) oraz 5 badań dotyczących sytuacji nagłych. Przed otrzymaniem pierwszej badanej dializy pacjenci zostali przydzieleni do 1 z 4 grup ryzyka krwawienia. Każdy pacjent był losowo przydzielany do serii dializ z użyciem heparyny lub epoprostenolu i otrzymał do 6 dializ w badaniu 19 oraz do 3 dializ w badaniu 27.

Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem krwotoku byli oceniani w głównych badaniach kontrolowanych. 12 pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem krwotoku otrzymało 35 dializ z użyciem epoprostenolu, a 11 pacjentów otrzymało 28 dializ z użyciem heparyny. W badaniach dotyczących sytuacji nagłych 16 pacjentów otrzymało 24 dializy z użyciem epoprostenolu. Gdy wszystkie dializy połączono dla każdego leczenia (heparyna lub epoprostenol), więcej pacjentów leczonych heparyną krwawiło w dniu przed dializą (-24-0 godzin), w dniu dializy (0-24 godzin) i w dniu po dializie (24-48 godzin) niż w przypadku pacjentów leczonych epoprostenolem w tych samych okresach czasu.

Pacjenci z wysokim ryzykiem krwotoku krwawiący w ciągu 3 dni przed pierwszą dializą badania byli klasyfikowani jako wykazujący wysokie ryzyko krwotoku. W dużych badaniach kontrolowanych 19 pacjentów otrzymało 51 dializ z użyciem heparyny, a 19 pacjentów otrzymało 44 dializy z użyciem epoprostenolu. W badaniach dotyczących sytuacji nagłych ośmiu pacjentów otrzymało 21 dializ z użyciem epoprostenolu.

W dużych badaniach kontrolowanych, po połączeniu wszystkich dializ, nieco więcej pacjentów otrzymujących epoprostenol krwawiło w dniach przed dializą, w dniu dializy i w dniach po dializie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi w tych samych okresach czasu heparynę. Nie było wyraźnych i spójnych dowodów, że u pacjentów otrzymujących jedną z terapii częściej występowała poprawa lub rzadziej występowało pogorszenie.

W badaniach dotyczących sytuacji nagłych, w porównaniu z każdą oceną przed dializą, częstość występowania krwawienia była ogólnie zmniejszona wraz z każdą dializą z użyciem epoprostenolu. W głównych badaniach kontrolowanych spośród pacjentów, którzy nadal krwawili, ciężkość ogólnie poprawiała się częściej i pogarszała rzadziej u pacjentów otrzymujących heparynę.

Ogólnie te wyniki wskazują, że dializa nerkowa z użyciem epoprostenolu była stale korzystna dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem krwotoku. Więcej pacjentów przestawało krwawić podczas stosowania epoprostenolu, a spośród tych, którzy nadal krwawili, ciężkość krwawienia częściej ulegała poprawie niż w przypadku pacjentów dializowanych z użyciem heparyny.

Po omówieniu danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa CHMP zgodził się na wskazania dla Flolanu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym i dializie nerkowej o następującym brzmieniu:

Flolan jest wskazany w następujących schorzeniach:

Tętniczne nadciśnienie płucne

Flolan jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatyczne lub dziedziczne nadciśnienie płucne oraz tętniczne nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów z objawami funkcjonalnymi WHO klasy III–IV w celu poprawy wydajności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Dializa nerek

Flolan jest wskazany do stosowania w hemodializie w sytuacjach nagłych, gdy stosowanie heparyny niesie wysokie ryzyko spowodowania lub nasilenia krwawienia lub gdy heparyna jest z innego powodu przeciwwskazana (patrz punkt 5.1).

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

W różnych państwach członkowskich w treści punktu 4.2 charakterystyki produktu leczniczego występowały rozbieżności. W niektórych przypadkach te rozbieżności wynikają z różnic we wskazaniach. Stosowanie leku Flolan u dzieci i osób w podeszłym wieku nie jest zharmonizowane.

CHMP ocenił przedstawione dane i zalecił ponowną redakcję tego punktu, oddzielając dawkowanie epoprostenolu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym podczas dawkowania krótkotrwałego (ostrego) i długotrwałych wlewów ciągłych.

W przypadku dializy nerkowej CHMP zalecił dodanie do informacji o produkcie uwagi, że Flolan nadaje się wyłącznie do wlewów ciągłych podawanych dożylnie lub do krwi zasilającej dializator. Uzgodniono także zalecany harmonogram wlewów u dorosłych.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

Istnieją różnice w sformułowaniach przeciwwskazań w państwach członkowskich i szczegółach dotyczących tych przeciwwskazań.

CHMP ocenił dane z dostępnych badań klinicznych, danych po wprowadzeniu do obrotu i opublikowanej literatury i uzgodnił następujące przeciwwskazania:

Flolan jest przeciwwskazany u pacjentów o znanej nadwrażliwości na substancję czynną lub dowolną substancję pomocniczą u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca z powodu ciężkiej dysfunkcji lewej komory. Flolan nie może być długotrwałe stosowany u pacjentów, u których podczas dopasowywania dawki występuje obrzęk płucny.

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania

Istnieją rozbieżności w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności zawartych w punkcie 4.4 i szczegółach dotyczących tych ostrzeżeń/środków ostrożności. Zidentyfikowane różnice obejmują zdarzenia występujące podczas wlewu, niedokrwienie u pacjentów z ciężką dusznicą.

CHMP zgodził się na redakcję tego punktu i dodanie ostrzeżenia dotyczącego pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych. W tym punkcie zwrócono także uwagę na zwiększające niedociśnienie działanie epoprostenolu ze względu na bufor octanowy stosowany podczas dializy nerkowej.

Inne punkty charakterystyki produktu leczniczego

Punkt 4.6 — Wpływ na płodność, ciążę i laktację

CHMP zgodził się, że dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania epoprostenolu u kobiet ciężarnych (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Zostało to powtórzone w punkcie charakterystyki

produktu leczniczego. Ponadto CHMP zgodził się, że przy braku leków alternatywnych epoprostenol może być stosowany u kobiet pragnących kontynuować ciążę mimo znanego ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego w trakcie ciąży. Podsumowując, ponieważ nie ma danych dotyczących wpływu epoprostenolu na płodność, informację tę włączono do charakterystyki produktu leczniczego wraz z informacją na temat badań nad płodnością na zwierzętach, które nie wykazały wpływu na płodność.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

Propozycja zmian w punkcie 4.8 opierała się głównie na podstawowym profilu bezpieczeństwa, który uzgodniono w 2009 r. podczas procedury opracowywania PSUR (IE/H/PSUR/0018/001).

Informacja ta jest już obecna w większości państw członkowskich i ogólnie była dopuszczalna. CHMP poprosił o zmiany redakcyjne i wyjaśnienia w tabeli reakcji niepożądanych.

W punkcie tym dodano także wpływ przedawkowania na ciśnienie krwi.

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

CHMP zgodził się, że uwzględniając najnowsze wytyczne charakterystyki produktu leczniczego, w tym punkcie należy dodać znane od dawna informacje z badań klinicznych usprawiedliwiające wskazania.

Podmiot odpowiedzialny poproszono o ocenę wszystkich innych punktów zatwierdzonych na poziomie krajowym charakterystyk produktu leczniczego i zasugerowanie odpowiednich zmian w tekście, gdzie występują rozbieżności. Ponadto poprawiono drobne błędy typograficzne. Wszystkie te zmiany zostały zaakceptowane przez CHMP.

Oznakowanie opakowań

Oznakowanie opakowań zostało zaktualizowane zgodnie z najnowszą wersją 8 szablonów QRD.

Ulotka dla pacjenta

Po wszystkich zmianach w charakterystyce produktu leczniczego występuje także kilka odpowiednich zmian w ulotce dla pacjenta. Po wprowadzeniu poprawek przeprowadzono test czytelności, który został przedstawiony i oceniony w trakcie procedury wyjaśniającej. Ostatecznie brzmienie ulotki dla pacjenta zostało przyjęte przez CHMP.

Jakość – moduł 3

Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję harmonizacji modułu jakości. Informacje na temat opracowywania, wytwarzania i kontroli proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu zostały przedstawione w zadowalający sposób. Wyniki przeprowadzonych testów wskazują na zadowalającą spójność i jednorodność ważnych cech jakości produktu, co prowadzi do wniosku, że produkty powinny mieć zadowalającą i jednorodną charakterystykę w klinice. Na podstawie przeglądu danych CHMP przyjął zharmonizowany moduł 3.

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego, odpowiedzi i po dyskusji Komitetu, CHMP przyjął zharmonizowane informacje o leku Flolan i produktach z nim związanych pod różnymi nazwami. W szczególności zharmonizowano wskazania i związane z nimi zalecenia dotyczące dawkowania, ostrzeżenia i informacje na temat płodności, ciąży oraz laktacji. Przyjęto także zharmonizowany moduł 3. Na podstawie powyższych rozważań CHMP uważa stosunek korzyści/ryzyka leku Flolan i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami za korzystny, a zharmonizowane dokumenty informacji o produkcie za dopuszczalne.