

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Introdução

O Flolan contém epoprostenol sódico, o qual é um sal monossódico do epoprostenol, uma prostaglandina de ocorrência natural produzida pelos vasos sanguíneos. Trata-se de um potente inibidor da agregação plaquetária e também um potente vasodilatador.

O epoprostenol sódico está indicado para utilização na diálise renal, quando o uso da heparina acarreta um risco elevado de geração ou exacerbação de hemorragia. O epoprostenol sódico está também indicado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

O Flolan está autorizado nos seguintes Estados-Membros: Áustria, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Estónia, França, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Reino Unido e República Checa e na Noruega.

O Flolan foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização dos medicamentos (e respetivos nomes associados) acima mencionados, a Comissão Europeia notificou o Secretariado do CHMP/EMA em 15 de junho de 2011 relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar os RCM, as rotulagens e os folhetos informativos divergentes em toda a União Europeia.

O CHMP avaliou a Informação do Medicamento harmonizada proposta pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), tendo em conta as atualmente existentes ao nível dos diferentes países, bem como os conhecimentos científicos existentes, e discutiu as indicações para cada doença em particular. O Flolan está indicado para a hipertensão arterial pulmonar (HAP) e para a diálise renal. Os ensaios clínicos disponíveis em ambas as indicações foram apresentados pelo titular da AIM, em conjunto com os dados pós-comercialização no mercado e a literatura publicada, e discutidos pelo CHMP relativamente aos aspetos tanto de eficácia como de segurança. As principais divergências prendiam-se com as seguintes secções dos RCM:

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

Esta secção é uma das identificadas para harmonização. As indicações autorizadas nos diversos Estados-Membros são: hipertensão arterial pulmonar e diálise renal. Foi solicitado ao CHMP que avaliasse os dados disponíveis relativos às indicações e que confirmasse a redação proposta pelo titular da AIM.

Os seguintes dados decorrentes dos ensaios clínicos foram apresentados pelo titular da AIM e discutidos durante a avaliação deste procedimento.

Foram estudadas perfusões contínuas crónicas de epoprostenol em doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática e hereditária em dois ensaios prospetivos, abertos e aleatorizados com duração de 8 e 12 semanas (N=25 e N=81, respetivamente), que compararam o epoprostenol conjugado com a terapêutica convencional com a terapêutica convencional isoladamente. A terapêutica convencional variou de doente para doente e incluiu alguns ou todos os seguintes: anticoagulantes essencialmente em todos os doentes; vasodilatadores orais, diuréticos e digoxina em metade a dois terços dos doentes; e oxigénio complementar em cerca de metade dos doentes. Exceto dois doentes pertencentes à Classe II funcional da NYHA (*New York Heart Association*), todos os doentes pertenciam à Classe III ou Classe IV funcionais. Como os resultados foram semelhantes nos 2 estudos, segue-se uma descrição dos resultados agrupados. Os valores medianos de nível inicial do teste de caminhada de 6 minutos no grupo da terapêutica convencional e no grupo do epoprostenol conjugado com a terapêutica convencional corresponderam a 266 e a 301 metros, respetivamente.

As melhorias relativamente ao nível inicial em termos de índice cardíaco (0,33 vs. -0,12 L/min/m²), volume de batimento (6,01 vs. -1,32 mL/batimento), saturação do oxigénio arterial (1,62 vs. -0,85%), pressão média arterial pulmonar (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), pressão média auricular direita (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), resistência pulmonar total (-4,52 vs. 1,41 Wood U), resistência vascular pulmonar (-3,60 vs. 1,27 Wood U) e resistência vascular sistémica (-4,31 vs. 0,18 Wood U) foram estatisticamente diferentes entre os doentes que receberam o epoprostenol de forma crónica e os que não receberam o epoprostenol de forma crónica. A pressão arterial sistémica média não foi significativamente diferente entre os dois grupos (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Aparentemente, estas melhorias hemodinâmicas persistiram quando o epoprostenol foi administrado durante pelo menos 36 meses num estudo aberto e não aleatorizado.

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa ao nível da capacidade de exercício ($p=0,001$), conforme medido pelo teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) nos doentes a receberem epoprostenol intravenoso contínuo conjugado com a terapêutica convencional (N=52) durante 8 ou 12 semanas, em comparação com os doentes a receberem a terapêutica convencional isoladamente (N=54) (alteração combinada na semana 8 e 12 relativamente ao nível inicial – mediana: 49 vs. -4 metros; média: 55 vs. -4 metros). As melhorias tornaram-se visíveis logo na primeira semana da terapêutica. No final do período de tratamento no estudo de 12 semanas, a taxa de sobrevivência melhorou nos doentes pertencentes à Classe III e à Classe IV funcionais da NYHA. Oito dos 40 (20%) doentes a receberem terapêutica convencional isoladamente morreram, ao passo que nenhum dos 41 doentes a receber epoprostenol morreu ($p=0,003$).

As perfusões contínuas crónicas de epoprostenol em doentes com o espectro de doenças de hipertensão arterial pulmonar/escleroderma (HAP/ESD) foram estudadas num ensaio prospetivo, aberto e aleatorizado com 12 semanas de duração, que comparou o epoprostenol conjugado com a terapêutica convencional (N = 56) com a terapêutica convencional isoladamente (N = 55). Exceto cinco doentes pertencentes à Classe II funcional da NYHA, todos os doentes pertenciam à Classe III ou Classe IV funcionais. A terapêutica convencional variou de doente para doente e incluiu alguns ou todos os seguintes aspetos: anticoagulantes essencialmente em todos os doentes; oxigénio complementar e diuréticos em dois terços dos doentes, vasodilatadores orais em 40% dos doentes e digoxina num terço dos doentes. O parâmetro de avaliação final da eficácia primário para o estudo foi a melhoria no TC6M. O valor mediano de nível inicial no grupo da terapêutica convencional e no grupo do epoprostenol conjugado com a terapêutica convencional correspondeu a 240 metros e a 270 metros, respetivamente. Observou-se um aumento estatisticamente significativo do índice cardíaco (CI - *cardiac index*) e diminuições estatisticamente significativas da pressão média arterial pulmonar (PAP_m - *mean pulmonary arterial pressure*), pressão média auricular direita (RAP_m - *mean right atrial pressure*), resistência vascular pulmonar (PVR - *pulmonary vascular resistance*) e pressão média arterial sistémica (SAP_m - *mean systemic arterial pressure*) após 12 semanas de tratamento nos doentes que receberam epoprostenol numa base crónica, em comparação com aqueles que não receberam epoprostenol numa base crónica.

Ao longo de 12 semanas, observou-se uma diferença estatística ($p<0,001$) em termos de alteração relativamente ao nível inicial no caso do TC6M no grupo que recebeu epoprostenol conjugado com a terapêutica convencional, em comparação com o grupo que recebeu terapêutica convencional isoladamente (mediana: 63,5 vs. -36,0 metros; média: 42,9 vs. -40,7 metros).

As melhorias tornaram-se visíveis em alguns doentes no final da primeira semana da terapêutica. Os aumentos na capacidade de exercício estiveram associados a melhorias estatisticamente significativas em termos de dispneia, conforme medido pelo Índice de Dispneia de Borg. Na semana 12, a classe funcional da NYHA melhorou em 21 dos 51 (41%) doentes tratados com epoprostenol em comparação com nenhum dos 48 doentes tratados com terapêutica convencional isoladamente. Contudo, mais doentes em ambos os grupos de tratamento (28/51 [55%] com epoprostenol e 35/48 [73%] com terapêutica convencional isoladamente) demonstraram a inexistência de alteração na classe funcional, e 2/51 (4%) com epoprostenol e 13/48 (27%) com terapêutica convencional isoladamente pioraram.

No caso da diálise renal, o titular da AIM apresentou uma descrição geral dos 14 estudos clínicos que estudaram a utilização do epoprostenol na diálise renal: três estudos de cruzamento, seis estudos maiores controlados e cinco estudos de emergência, também conhecidos como estudos de acesso expandido.

Dois estudos (30 e 31) abordaram a possibilidade de as plaquetas dos doentes se tornarem refratárias à utilização repetida do epoprostenol, comprometendo, desta forma, a eficiência da diálise na sequência de uma utilização prolongada. O epoprostenol ou a heparina foram utilizados durante cada diálise durante um mês no estudo 30 e durante dois meses no estudo 31. Não se obteve qualquer indicação de diminuição da eficiência com a utilização repetida do epoprostenol ou da heparina, conforme demonstrado pela remoção intradialítica de BUN, creatinina e potássio e alterações a nível do peso corporal.

Nos estudos maiores controlados e nos estudos de emergência, a coagulação maior ocorreu em cerca de 9% (n=56) de todas as diálises com epoprostenol e em <1% (n=1) das diálises com heparina. A maioria das diálises com epoprostenol (67%) que implicou a substituição do rim artificial foi subsequentemente finalizada com epoprostenol sem coagulação. Contudo, 9 das 27 diálises com epoprostenol não foram bem-sucedidas na sequência de múltiplas tentativas.

Foram realizados dois estudos maiores prospectivamente controlados (19 e 27) e 5 estudos de emergência para estudar a hemorragia durante a diálise. Os doentes foram atribuídos a 1 dos 4 grupos de risco hemorrágico antes de receberem a primeira diálise do estudo. Cada doente foi atribuído aleatoriamente a uma sequência de diálises com heparina ou epoprostenol e recebeu até 6 diálises por entrada no estudo 19 e até 3 diálises por entrada no estudo 27.

Os doentes com Risco Muito Elevado de Hemorragia foram avaliados nos estudos maiores controlados; 12 doentes com risco muito elevado de hemorragia receberam 35 diálises com epoprostenol e 11 doentes receberam 28 diálises com heparina. Nos estudos de emergência, 16 doentes receberam 24 diálises com epoprostenol. Quando todas as diálises foram combinadas para cada tratamento (heparina ou epoprostenol), mais doentes com heparina sangraram durante o dia antes da diálise (-24-0 horas), no dia da diálise (0-24 horas) e no dia após a diálise (24-48 horas) do que os doentes que receberam epoprostenol durante os mesmos períodos de tempo.

Os doentes com risco elevado de hemorragia imediatamente antes da primeira diálise do estudo mas que sangraram nos 3 dias anteriores foram classificados como apresentando um risco elevado de hemorragia. Dezanove doentes receberam 51 diálises com heparina e 19 receberam 44 diálises com epoprostenol nos estudos maiores controlados. Oito doentes receberam 21 diálises com epoprostenol nos estudos de emergência.

Nos estudos maiores controlados, quando todas as diálises foram combinadas, um número ligeiramente maior de doentes a receber epoprostenol sofreu de hemorragias durante os dias pré-diálise, diálise e pós-diálise, em comparação com os doentes a receberem heparina durante os mesmos períodos. Não se obtiveram evidências claras e consistentes de que os doentes a receberem qualquer um dos tratamentos melhorassem com mais frequência ou piorassem com menos frequência.

Nos estudos de emergência, em comparação com cada avaliação pré-diálise, a incidência hemorrágica foi, de um modo geral, menor com cada diálise com epoprostenol. Dos doentes que continuaram a sangrar, de um modo geral, a gravidade melhorou com mais frequência e piorou com menos frequência nos doentes a receberem heparina nos estudos maiores controlados.

Globalmente, estes resultados indicam que a diálise renal com o epoprostenol foi benéfica de um modo consistente nos doentes com um risco muito elevado de hemorragia. Mais doentes deixaram de sangrar com o epoprostenol e, no caso daqueles que continuaram a sangrar, a gravidade hemorrágica melhorou com mais frequência do que nos doentes dialisados com heparina.

Na sequência da discussão relativa aos dados de eficácia e segurança, o CHMP concluiu pelas seguintes indicações finais para o Flolan no tratamento da hipertensão arterial pulmonar e diálise renal:

O Flolan está indicado para

Hipertensão arterial pulmonar

O Flolan está indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) (HAP idiopática ou hereditária e HAP associada a doenças dos tecidos conjuntivos) em doentes com sintomas de Classe III-IV Funcional da OMS para melhorar a capacidade de exercício (ver secção 5.1).

Diálise renal

O Flolan está indicado para utilização em hemodiálise em situações de emergência quando o uso da heparina acarreta um risco elevado de geração ou exacerbação de hemorragia ou quando a heparina está contraindicada por outros motivos (ver secção 5.1).

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Existiam diferenças ao nível da Secção 4.2 dos RCM entre os Estados-Membros. Em alguns casos, estas diferenças devem-se a diferenças ao nível das indicações. A utilização do Flolan nas crianças e nos idosos não está harmonizada.

O CHMP avaliou os dados apresentados e recomendou o reordenamento desta secção, separando a posologia na administração do epoprostenol na HAP durante a determinação da dose de curta duração (aguda) *versus* perfusão contínua de longa duração.

No caso da diálise renal, o CHMP recomendou adicionar à IM a indicação de que o Flolan é adequado apenas para perfusão contínua, por via intravascular ou no sangue que abastece o dialisador. Decidiu também sobre o calendário de perfusão recomendado nos adultos.

Secção 4.3 – Contraindicações

Existem diferenças ao nível da redação das contraindicações nos diversos Estados-Membros e dos detalhes fornecidos relativamente a tais contraindicações.

O CHMP avaliou os dados dos estudos clínicos disponíveis, os dados da pós-comercialização no mercado e a literatura publicada e concluiu pelas seguintes contraindicações:

O Flolan está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e em doentes com insuficiência cardíaca congestiva decorrente de disfunção grave no ventrículo esquerdo. O Flolan não deve ser utilizado de forma crónica em doentes que desenvolvam edema pulmonar durante a determinação da dose.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Existem diferenças nas advertências e precauções especiais de utilização incluídas na Secção 4.4 e nos detalhes fornecidos relativamente a essas advertências/precauções. As diferenças identificadas incluem acontecimentos durante a perfusão e isquemia nos doentes com angina de peito grave.

O CHMP decidiu pelo reordenamento desta secção e pela adição da advertência relativa a doentes com doença coronária. Os efeitos hipotensores melhorados do epoprostenol devido ao tampão de acetato utilizado durante a diálise renal foram também realçados nesta secção.

Outras secções do RCM

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

O CHMP concluiu que existe uma quantidade limitada de dados relativos à utilização do epoprostenol em mulheres grávidas (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Isto foi reiterado na secção do RCM. Do mesmo modo, o CHMP decidiu que, dada a ausência de medicamentos alternativos, o epoprostenol pode ser

utilizado nas mulheres que decidam continuar com a gravidez, apesar do risco conhecido da hipertensão arterial pulmonar durante a gravidez. Por último, considerando que não existem dados sobre os efeitos do epoprostenol na fertilidade nos seres humanos, esta informação foi introduzida no RCM, juntamente com a informação sobre os estudos sobre reprodução em animais que não demonstraram quaisquer efeitos na fertilidade.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

A proposta para alterações na secção 4.8 baseou-se essencialmente no Perfil de Segurança Central (CSP - *Core Safety Profile*), o qual foi acordado em 2009 durante o procedimento de partilha do trabalho do RPS (Relatório Periódico de Segurança) (IE/H/PSUR/0018/001).

Essa informação já estava presente na maioria dos Estados-Membros e era, de um modo geral, aceitável. O CHMP solicitou a implementação de alterações e esclarecimentos editoriais na tabela das reações adversas medicamentosas.

O efeito da sobredosagem na tensão arterial foi acrescentado nesta secção.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP concluiu que, considerando as mais recentes orientações do RCM, deveriam ser acrescentadas a esta secção as informações há muito conhecidas dos estudos clínicos que fundamentam as indicações.

Foi pedido ao titular da AIM que avaliasse todas as outras secções dos RCM aprovados ao nível nacional e sugerisse alterações apropriadas no texto onde existem divergências. Além disso, foram corrigidos erros tipográficos menores. Todas estas alterações foram aceites pelo CHMP.

Rotulagem

A rotulagem foi atualizada de acordo com a mais recente versão do modelo QRD v8.

Folheto Informativo

Na sequência de todas as alterações do RCM, foram implementadas diversas alterações correspondentes no Folheto Informativo. Após estas correções, foi realizado um teste de legibilidade, que foi apresentado e avaliado durante o procedimento de consulta. O CHMP adotou a redação final do Folheto Informativo.

Qualidade – Módulo 3

O titular da AIM apresentou uma proposta para a harmonização do módulo de qualidade. As informações sobre o desenvolvimento, o fabrico e o controlo do pó e do solvente para a solução para perfusão foram apresentadas de forma satisfatória. Os resultados dos testes realizados apontam para uma consistência e uniformidade satisfatórias no que respeita a importantes características de qualidade do medicamento, os quais, por sua vez, permitem concluir que os medicamentos devem ter um desempenho satisfatório e uniforme ao nível clínico. Com base na análise de dados, o CHMP adotou um Módulo 3 harmonizado.

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adotou a informação do medicamento harmonizada relativa ao Flolan e nomes associados. Em particular, foram harmonizadas as indicações e as respetivas recomendações posológicas associadas, bem como as advertências e as informações relativas à fertilidade, gravidez e aleitamento. Também se adotou um Módulo 3 harmonizado. Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Flolan e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- o Comité teve em linha de conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE;
- o Comité teve em linha de conta as divergências identificadas para o Flolan e nomes associados relativamente às indicações terapêuticas, posologia, contra-indicações e advertências;
- o Comité analisou os dados apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, os dados de farmacovigilância e a literatura publicada justificando a harmonização proposta da Informação do Medicamento;
- o Comité decidiu pela harmonização do Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo propostos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Flolan e nomes associados (ver Anexo I).