

Príloha II

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Úvod

Liek Flolan obsahuje epoprostenol sodný, ktorý je jednosodnou soľou epoprostenolu, prirodzene sa vyskytujúceho prostaglandínu tvoreného krvnými cievami. Je to silný inhibítor agregácie krvných doštičiek a tiež silné vazodilatancium.

Epoprostenol sodný je indikovaný na použitie pri renálnej dialýze, keď použitie heparínu predstavuje vysoké riziko spôsobenia alebo zhoršenia krvácania. Epoprostenol sodný je tiež indikovaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH).

Liek Flolan je registrovaný v týchto členských štátoch: Belgicko, Česká republika, Dánsko, Estónsko, Francúzsko, Holandsko, Írsko, Luxembursko, Malta, Rakúsko, Španielsko, Spojené kráľovstvo a Taliansko a v Nórsku.

Liek Flolan bol zahrnutý do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES. V dôsledku rozdielnych vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov v súvislosti s registráciou liekov uvedených vyššie (a súvisiacich názvov) Európska komisia 15. júna 2011 informovala sekretariát CHMP/EMA o oficiálnom predložení podnetu podľa článku 30 smernice 2001/83/ES s cieľom vyriešiť rozdiely medzi SPC registrovanými na vnútroštátnej úrovni a harmonizovať tak odlišné SPC, označenia obalu a písomné informácie pre používateľov v celej Európskej únii.

Výbor CHMP preskúmal harmonizované informácie o lieku navrhované držiteľom povolenia na uvedenie na trh, pričom vzal do úvahy informácie o lieku v súčasnosti platné na vnútroštátnej úrovni a jestvujúce vedecké údaje a diskutoval o indikáciách pre každé jednotlivé ochorenie. Liek Flolan je indikovaný na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH) a renálnu dialýzu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil dostupné klinické štúdie o oboch týchto indikáciách spolu s údajmi po uvedení lieku na trh a publikovanou literatúrou a výbor CHMP o nich diskutoval z hľadiska účinnosti a bezpečnosti. Hlavné rozdiely predstavovali tieto časti SPC:

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Táto časť je jednou z častí určených na harmonizáciu. Registrované indikácie v rôznych členských štátoch sú: pľúcna arteriálna hypertenzia a renálna dialýza. Výbor CHMP bol požiadaný o preskúmanie dostupných údajov o indikáciách a potvrdenie znenia navrhovaného držiteľom povolenia na uvedenie na trh.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil nasledujúce údaje z klinických štúdií, o ktorých sa diskutovalo počas hodnotenia tohto postupu.

V dvoch prospektívnych otvorených randomizovaných skúšaní trvajúcich 8 a 12 týždňov (N = 25, resp. N = 81) porovnávajúcich epoprostenol a konvenčnú liečbu so samostatnou konvenčnou liečbou sa skúšali chronické nepretržité infúzie epoprostenolu u pacientov s idiopatickou alebo dedičnou pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH). Konvenčná liečba sa medzi pacientmi líšila a zahŕňala niektoré alebo všetky z týchto látok: antikoagulancia prakticky u všetkých pacientov, perorálne vazodilatancia, diuretiká a digoxín u jednej polovice až dvoch tretín pacientov a prídavný kyslík u približne polovice pacientov. Okrem 2 pacientov patriacich do funkčnej triedy II podľa NYHA (New York Heart Association) patrili všetci pacienti do funkčnej triedy III alebo IV. Keďže výsledky pre obe štúdie boli podobné, sú opísané dohromady. Mediánové hodnoty kombinovaného 6-minútového testu chôdze pred začiatkom liečby boli 266 metrov v skupine s konvenčnou liečbou a 301 metrov v skupine s epoprostenolom plus konvenčnou liečbou.

Zlepšenia oproti stavu pred začiatkom liečby v srdcovom indexe (0,33 oproti -0,12 l/min/m²), systolickom objeme (6,01 oproti -1,32 ml/úder), saturácii arteriálnej krvi kyslíkom (1,62 oproti -0,85 %), strednom tlaku v pľúcnici (-5,39 oproti 1,45 mm Hg), strednom tlaku v pravej predsieni (-2,26 oproti 0,59 mm Hg), celkovej pľúcnej rezistencii (-4,52 oproti 1,41 Woodovej jednotky), pľúcnej cievnej rezistencii (-3,60 oproti 1,27 Woodovej jednotky) a systémovej cievnej rezistencii (-4,31 oproti 0,18 Woodovej jednotky) sa štatisticky líšili medzi pacientmi, ktorí chronicky dostávali epoprostenol, a pacientmi, ktorí ho nedostávali. Stredný systémový arteriálny tlak sa medzi dvoma skupinami významne nelíšil (-4,33 oproti -3,05 mm Hg). Tieto hemodynamické zlepšenia pretrvávali, keď sa epoprostenol podával aspoň 36 mesiacov v rámci otvorenej randomizovanej štúdie.

Štatisticky významné zlepšenie sa pozorovalo v záťažovej kapacite ($p = 0,001$), ktorá sa merala 6-minútovým testom chôdze (6MWT), u pacientov dostávajúcich nepretržite vnútrožilovo epoprostenol a konvenčnú liečbu ($N = 52$) počas 8 alebo 12 týždňov v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi konvenčnú liečbu ($N = 54$) (kombinovaná zmena v 8. a 12. týždni oproti stavu pred začiatkom liečby - medián: 49 oproti -4 metrom; priemer: 55 oproti -4 metrom). Zlepšenia sa prejavili už po prvom týždni liečby. V 12-týždňovej štúdii sa na konci obdobia liečby zlepšilo prežívanie u pacientov patriacich do funkčnej triedy III a IV podľa NYHA. Ôsmi zo 40 (20 %) pacientov dostávajúcich len konvenčnú liečbu zomreli, zatiaľ čo spomedzi 41 pacientov dostávajúcich epoprostenol nezomrel nikto ($p = 0,003$).

V prospektívnom otvorenom randomizovanom skúšaní trvajúcim 12 týždňov porovnávajúcom epoprostenol a konvenčnú liečbu ($N = 56$) so samostatnou konvenčnou liečbou ($N = 55$) sa skúmala chronická nepretržitá infúzia epoprostenolu u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou/sklerodermickým spektrom ochorení (PAH/SSD). Okrem piatich pacientov patriacich do funkčnej triedy II podľa NYHA patrili všetci pacienti do funkčnej triedy III alebo IV. Konvenčná liečba sa medzi pacientmi líšila a zahŕňala niektoré alebo všetky z týchto látok: antikoagulancia prakticky u všetkých pacientov, prídavný kyslík a diuretiká u dvoch tretín pacientov, perorálne vazodilatancia u 40 % pacientov a digoxín u jednej tretiny pacientov. Primárny koncový bod účinnosti štúdie sa zlepšil pre parameter 6MWT. Mediánové hodnoty pred začiatkom liečby boli 240 metrov v skupine s konvenčnou liečbou a 270 metrov v skupine s epoprostenolom a konvenčnou liečbou. Po 12 týždňoch liečby bolo u pacientov dostávajúcich chronicky epoprostenol pozorované štatisticky významné zvýšenie srdcového indexu (CI) a štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (PAP_m), stredného tlaku v pravej predsieni (RAP_m), pľúcnej cievnej rezistencie (PVR) a stredného systémoveho arteriálneho tlaku (SAP_m) v porovnaní s pacientmi, ktorí ho nedostávali.

Počas 12 týždňov bol pozorovaný štatistický rozdiel ($p < 0,001$) v zmene parametra 6MWT oproti stavu pred začiatkom liečby v skupine dostávajúcej epoprostenol a konvenčnú liečbu v porovnaní so skupinou dostávajúcou len konvenčnú liečbu (medián: 63,5 oproti -36,0 metra; priemer: 42,9 v porovnaní s -40,7 metra).

Zlepšenia sa u niektorých pacientov prejavili na konci prvého týždňa liečby. Nárast záťažovej kapacity bol sprevádzaný štatisticky významným zlepšením dýchavičnosti meranej pomocou Borgovej škály dýchavičnosti. V 12. týždni sa funkčná trieda podľa NYHA zlepšila u 21 z 51 (41 %) pacientov liečených epoprostenolom v porovnaní so žiadnym zo 48 pacientov liečených len konvenčnou liečbou. V oboch liečebných skupinách však u vyššieho počtu pacientov (28/51 [55 %] s epoprostenolom a 35/48 [73 %] so samostatnou konvenčnou liečbou) nedošlo k žiadnej zmene funkčnej triedy a u 2/51 (4 %) pacientov s epoprostenolom a 13/48 (27 %) pacientov so samostatnou konvenčnou liečbou sa trieda zhoršila.

V prípade renálnej dialýzy držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prehľad 14 klinických štúdií skúmajúcich využitie epoprostenolu v renálnej dialýze: troch skrížených štúdií, šiestich veľkých kontrolovaných štúdií a piatich štúdií použitia v naliehavých prípadoch, tiež známych ako štúdie rozšíreného prístupu.

Predmetom dvoch štúdií (30 a 31) bola možnosť, že krvné doštičky pacientov sa stanú rezistentnými na opakované používanie epoprostenolu, takže dlhším používaním by sa narušila účinnosť dialýzy. Epoprostenol alebo heparín sa používali počas každej dialýzy v priebehu jedného mesiaca v štúdií 30 a dvoch mesiacov v štúdií 31. Neobjavili sa žiadne známky toho, že by sa opakovaným používaním epoprostenolu alebo heparínu znížila účinnosť, čo sa ukázalo pri intradialytickom odstraňovaní BUN, kreatinínu a draslíka a na zmenách telesnej hmotnosti.

Vo veľkých kontrolovaných štúdiách a štúdiách použitia v naliehavých prípadoch sa pri približne 9 % (n = 56) všetkých dialýz s epoprostenolom a < 1 % (n = 1) dialýz s heparínom vyskytlo závažné zrážanie krvi. Väčšina dialýz s epoprostenolom (67 %), ktoré vyžadovali výmenu umelej obličky, bola následne dokončená s epoprostenolom bez zrážania krvi. 9 z 27 dialýz s epoprostenolom však bolo neúspešných i po viacerých pokusoch.

Uskutočnili sa dve veľké prospektívne kontrolované štúdie (19 a 27) a 5 štúdií použitia v naliehavých prípadoch, v ktorých sa skúmalo krvácanie počas dialýzy. Pred aplikovaním prvej dialýzy v rámci štúdie boli pacienti zaradení do 1 zo 4 skupín podľa rizika krvácania. Každému pacientovi bola náhodne priradená séria dialýz s heparínom alebo epoprostenolom a absolvoval maximálne 6 dialýz v rámci štúdie 19 a maximálne 3 dialýzy v rámci štúdie 27.

Pacienti s veľmi vysokým rizikom hemorágie boli skúmaní vo veľkých kontrolovaných štúdiách, pričom 12 pacientov s veľmi vysokým rizikom hemorágie absolvovalo 35 dialýz s epoprostenolom a 11 pacientov absolvovalo 28 dialýz s heparínom. V štúdiách použitia v naliehavých prípadoch absolvovalo 16 pacientov 24 dialýz s epoprostenolom. Keď sa skombinovali všetky dialýzy pre každú liečbu (heparín alebo epoprostenol), počas dňa pred dialýzou (-24 - 0 hodín), v deň dialýzy (0 - 24 hodín) a v deň po dialýze (24 - 28 hodín) krvácalo viac pacientov s heparínom ako pacientov s epoprostenolom počas rovnakého časového obdobia.

Pacienti s vysokým rizikom hemorágie bezprostredne pred prvou dialýzou v rámci štúdie, ktorí krváčali v rámci 3 dní predtým, boli klasifikovaní ako pacienti s vysokým rizikom hemorágie. V rámci veľkých kontrolovaných štúdií 19 pacientov absolvovalo 51 dialýz s heparínom a 19 pacientov absolvovalo 44 dialýz s epoprostenolom. V štúdiách použitia v naliehavých prípadoch absolvovalo osem pacientov 21 dialýz s epoprostenolom.

Keď sa vo veľkých kontrolovaných štúdiách skombinovali všetky dialýzy, v dňoch pred dialýzou, počas dialýzy a po dialýze krvácalo o niečo viac pacientov s epoprostenolom ako pacientov s heparínom počas rovnakého obdobia. Neexistuje žiadny jasný konzistentný dôkaz o tom, že stav pacientov dostávajúcich jednu z liečob sa častejšie zlepšil alebo menej často zhoršil.

V štúdiách použitia v naliehavých prípadoch sa výskyt krvácania po každej dialýze s epoprostenolom vo všeobecnosti znížil v porovnaní s každým hodnotením pred dialýzou. Vo veľkých kontrolovaných štúdiách sa u pacientov, ktorí naďalej krváčali, závažnosť vo všeobecnosti znížila častejšie a zvýšila menej často u pacientov dostávajúcich heparín.

Celkovo z týchto výsledkov vyplýva, že renálna dialýza s epoprostenolom bola konzistentne prospešná u pacientov s veľmi vysokým rizikom hemorágie. Viac pacientov s epoprostenolom prestalo krváčať a u tých, ktorí naďalej krváčali, sa závažnosť krvácania znížila častejšie ako u pacientov, ktorí absolvovali dialýzu s heparínom.

Na základe diskusie o údajoch o účinnosti a bezpečnosti výbor CHMP súhlasil s konečnými indikáciami lieku Flolan na pľúcnu arteriálnu hypertenziu a renálnu dialýzu v tomto znení:

Liek Flolan je indikovaný na:

Pľúcnu arteriálnu hypertenziu

Liek Flolan je indikovaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) (idiopatickej alebo dedičnej PAH a PAH spojenej s ochoreniami spojivového tkaniva) u pacientov so symptómami funkčnej triedy III – IV podľa WHO na zlepšenie záťažovej kapacity (pozri časť 5.1).

Renálnu dialýzu

Liek Flolan je indikovaný na použitie pri hemodialýze v naliehavých prípadoch, keď použitie heparínu predstavuje vysoké riziko spôsobenia alebo zhoršenia krvácania alebo keď je heparín z iného dôvodu kontraindikovaný (pozri časť 5.1).

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Medzi členskými štátmi boli rozdiely v časti 4.2 SPC. V niektorých prípadoch boli tieto rozdiely spôsobené rozdielmi v indikáciách. Používanie lieku Flolan u detí a starších pacientov nie je harmonizované.

Výbor CHMP preskúmal predložené údaje a odporučil zmeniť usporiadanie tejto časti tak, aby sa údaje o dávkovaní epoprostenolu pri PAH podávaného krátkodobo (akútne) oddelili od údajov o dlhodobej nepretržitej infúzie.

Pokiaľ ide o renálnu dialýzu, výbor CHMP odporučil pridať do informácií o lieku informáciu, že liek Flolan je vhodný len na nepretržitú infúziu, a to buď do cievy, alebo do krvi, ktorá prúdi do dialyzátora. Súhlasil tiež s odporúčaným harmonogramom infúzie u dospelých.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Medzi členskými štátmi existujú rozdiely v znení kontraindikácií a v údajoch uvedených v súvislosti s týmito kontraindikáciami.

Výbor CHMP preskúmal údaje z dostupných klinických štúdií, údaje po uvedení lieku na trh a publikovanú literatúru a súhlasil s týmito kontraindikáciami:

Liek Flolan je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním v dôsledku závažnej dysfunkcie ľavej komory. Liek Flolan sa nesmie používať chronicky u pacientov, u ktorých sa rozvinul pľúcny edém počas určovania dávky.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Existujú rozdiely v osobitných upozorneniach a opatreniach pri používaní zahrnutých do časti 4.4 a v údajoch uvedených v súvislosti s týmito upozorneniami alebo opatreniami. Medzi identifikované rozdiely patria udalosti vyskytujúce sa počas infúzie a ischemia u pacientov s ťažkou formou angíny.

Výbor CHMP súhlasil so zmenou usporiadania tejto časti a s pridaním upozornenia týkajúceho sa pacientov s ochorením koronárnej artérie. V tejto časti sa zdôraznili aj výraznejšie hypotenzívne účinky epoprostenolu v dôsledku použitia octanového tlmivého roztoku počas renálnej dialýzy.

Ďalšie časti SPC

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Výbor CHMP súhlasil s tým, že sú k dispozícii obmedzené údaje o používaní epoprostenolu u gravidných žien (Schaefer 2007, Reprotox 2010). To bolo zopakované aj v príslušnej časti SPC. Výbor CHMP tiež súhlasil s tým, že v neprítomnosti alternatívnych liekov sa epoprostenol môže používať u žien, ktoré sa rozhodnú pokračovať v gravidite, napriek známemu riziku pľúcnej arteriálnej hypertenzie počas gravidity. A nakoniec, keďže neexistujú žiadne údaje o účinkoch epoprostenolu na fertilitu u ľudí, táto informácia bola zahrnutá do SPC spolu s informáciou o reprodukčných štúdiách na zvieratách, ktoré nepreukázali žiadne účinky na fertilitu.

Časť 4.8 – Nežiaduce udalosti

Návrh na zmeny v časti 4.8 vychádzal najmä zo základného bezpečnostného profilu (CSP), ktorý bol schválený v roku 2009 počas postupu v rámci projektu PSUR Worksharing (IE/H/PSUR/0018/001).

Táto informácia už bola prítomná vo väčšine členských štátov a vo všeobecnosti bola prijateľná. Výbor CHMP si vyžiadal redakčné úpravy a objasnenia v tabuľke nežiaducich účinkov lieku.

Do tejto časti bol pridaný účinok predávkovania na krvný tlak.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP súhlasil s tým, že vzhľadom na najnovšie usmernenia týkajúce sa SPC je nutné do tejto časti pridať dlho známe informácie z klinických štúdií, ktoré odôvodňujú indikácie.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný o preskúmanie všetkých ostatných častí SPC schválených na vnútroštátnej úrovni a o navrhnutie príslušných zmien v texte tam, kde existujú rozdiely. Okrem toho boli opravené malé typografické chyby. Všetky tieto zmeny schválil výbor CHMP.

Označenie obalu

Označenie obalu bolo aktualizované podľa najnovšej šablóny QRD v8.

Písomná informácia pre používateľov

Vzhľadom na všetky zmeny v SPC došlo aj k viacerým zodpovedajúcim zmenám v písomnej informácii pre používateľov. Po zapracovaní opráv sa uskutočnil test čitateľnosti, ktorý bol predložený a vyhodnotený počas postupu pri predložení podnetu. Výbor CHMP prijal konečné znenie písomnej informácie pre používateľov.

Kvalita – modul 3

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil návrh na harmonizáciu modulu kvality. Informácie o vývoji, výrobe a kontrole prášku a rozpúšťadla na infúzny roztok boli prezentované uspokojujúcim spôsobom. Z výsledkov vykonaných testov vyplýva uspokojujúca konzistentnosť a jednotnosť dôležitých charakteristík kvality lieku, čo následne vedie k záveru, že lieky by mali mať uspokojujúce a jednotné vlastnosti v klinickom prostredí. Na základe preskúmania údajov výbor CHMP prijal harmonizovaný modul 3.

Na záver výbor CHMP na základe preskúmania návrhu a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie na trh a po diskusiách výboru prijal harmonizované informácie o lieku pre liek Flolan a súvisiace názvy. Predovšetkým boli harmonizované indikácie a súvisiace odporúčania pre dávkovanie, upozornenia a informácie o fertilitate, gravidite a laktácii. Bol tiež prijatý harmonizovaný modul 3. Na základe skutočností uvedených vyššie výbor CHMP považuje pomer prínosu a rizika lieku Flolan a súvisiacich názvov za priaznivý a harmonizované dokumenty s informáciami o lieku za schváliteľné.

Dôvody zmeny podmienok povolení na uvedenie na trh

Keďže

- výbor zvážil podnet podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor zvážil identifikované rozdiely týkajúce sa lieku Flolan a súvisiacich názvov v súvislosti s terapeutickými indikáciami, dávkovaním, kontraindikáciami a upozorneniami,

- výbor preskúmal údaje predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh z existujúcich klinických štúdií, údaje týkajúce sa dohľadu nad liekmi a publikovanú literatúru odôvodňujúce navrhovanú harmonizáciu informácií o lieku,
- výbor súhlasil s harmonizáciou súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov navrhovanou držiteľmi povolenia na uvedenie na trh,

výbor CHMP odporučil zmenu podmienok v povoleniach na uvedenie na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre liek Flolan a súvisiace názvy (pozri prílohu I).