

- **Priloga II**
- **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

### Uvod

- Zdravilo Flolan vsebuje natrijev epoprostenol, ki je mononatrijeva sol epoprostenola, tj. naravnega prostaglandina, ki nastaja v žilah. Je močan zaviralec agregacije trombocitov in tudi močan vazodilatator.
- Natrijev epoprostenol je indiciran za uporabo pri ledvični dializi, kadar predstavlja uporaba heparina visoko tveganje za nastanek ali poslabšanje krvavitev. Natrijev epoprostenol je indiciran tudi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH).
- Zdravilo Flolan ima dovoljenje za promet v naslednjih državah članicah: Avstriji, Belgiji, Češki republiki, Danski, Estoniji, Franciji, Irski, Italiji, Luksemburgu, Malti, Nizozemski, Španiji in Združenem kraljestvu ter Norveški.

Zdravilo Flolan je bilo vključeno na seznam za uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES. Zaradi razhajajočih se nacionalnih odločitev držav članic o odobritvi dovoljenj za promet z zgoraj navedenimi zdravili (in povezanimi imeni) je Evropska komisija dne 15. junija 2011 obvestila tajništvo odbora CHMP pri agenciji EMA o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/ 83/ ES za razrešitev nesoglasij med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila in s tem uskladitev različnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo v vsej Evropski uniji.

CHMP je ocenil usklajene informacije o zdravilu, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za omenjeno zdravilo, ob upoštevanju sedanjih nacionalnih in obstoječih znanstvenih podatkov, ter razpravljal o indikacijah za vsako posamezno zdravstveno stanje. Zdravilo Flolan je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) in za ledvično dializo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil razpoložljive klinične študije za obe indikaciji skupaj s podatki iz obdobja trženja in objavljeno literaturo ter s CHMP razpravljal o vidikih njune učinkovitosti in varnosti. Glavna razhajanja so bila v naslednjih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila:

### Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

To poglavje je eno izmed določenih poglavij za uskladitev. Indikaciji, odobreni v različnih državah članicah, sta: pljučna arterijska hipertenzija in ledvična dializa. CHMP je bil naprošen za ocenitev razpoložljivih podatkov za ti indikaciji in za potrditev besedila, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil naslednje podatke iz kliničnih študij in med ocenjevanjem teh postopkov o njih razpravljal.
- Kronično stalno infundiranje epoprostenola pri bolnikih z idiopatsko ali dedno pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) so proučili v dveh prospektivnih, odprtih, naključnih preskušanjih, ki sta trajali osem in 12 tednov ( $n = 25$  oz.  $n = 81$ ), in primerjali epoprostenol in konvencionalno zdravljenje s konvencionalnim zdravljenjem samim. Konvencionalno zdravljenje se je med bolniki razlikovalo in vključevalo nekaj ali vse od naslednjega: antikoagulate pri skoraj vseh bolnikih; peroralne vazodilatatorje, diuretike in digoksin pri polovici do dveh tretjinah bolnikov; nadomestni kisik pri približno polovici bolnikov. Razen dveh bolnikov, ki spadata v II. funkcionalni razred po razvrstitvi NYHA (New York Heart Association), so bili vsi bolniki razvrščeni bodisi v III. ali IV. funkcionalni razred. Ker so si bili rezultati v obeh študijah podobni, so opisani združeni rezultati. Kombinirana izhodiščna vrednost za 6-minutni test hoje za konvencionalno zdravljeno skupino je bila 266 metrov, za skupino, zdravljeno z epoprostenolom in konvencionalno, pa 301 meter.
- Izboljšanje od izhodišča za srčni indeks ( $0,33$  v primerjavi z  $-0,12$  l/min/m<sup>2</sup>), utripni volumen srca ( $6,01$  v primerjavi z  $-1,32$  ml/utrip), nasičenost kisika v arterijski krvi ( $1,62$  v primerjavi z  $-0,85$  %), srednji pljučni arterijski tlak ( $-5,39$  v primerjavi z  $1,45$  mm Hg), srednji tlak v desnem preddvoru ( $-2,26$

v primerjavi z 0,59 mm Hg), skupni pljučni upor (-4,52 v primerjavi z 1,41 enot Wood), pljučni žilni upor (-3,60 v primerjavi z 1,27 enot Wood) in sistemski žilni upor (-4,31 v primerjavi z 0,18 enot Wood) se je med bolniki, ki so kronično prejemali epoprostenol, in med tistimi, ki ga niso, statistično razlikovalo. Srednji sistemski arterijski tlak se med skupinama ni značilno razlikoval (-4,33 v primerjavi z -3,05 mm Hg). Kot kaže, so se hemodinamični kazalci vztrajno izboljševali pri vsaj 36-mesečni uporabi epoprostenola v odprti, nenaključni študiji.

- Statistično značilna izboljšanja so opazili v fizični zmogljivosti ( $p = 0,001$ ), izmerjeni s 6-minutnim testom hoje pri bolnikih, ki so prejemali stalno intravenske zdravljenje z epoprostenolom in konvencionalno zdravljenje ( $n = 52$ ) osem ali 12 tednov, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali le konvencionalno zdravljenje ( $n = 54$ ) (kombinirana mediana sprememba v 8. in 12. tednu od izhodišča: 49 v primerjavi s -4 metri; sredina: 55 v primerjavi s -4 metri). Izboljšanja so bila opazna že prvi teden zdravljenja. Ob koncu obdobja zdravljenja v 12-tedenski študiji se je preživetje izboljšalo za bolnike III. in IV. funkcionalnega razreda po razvrstitvi NYHA. Osem od 40 (20 %) bolnikov, ki so prejemali le konvencionalno zdravljenje, je umrlo, od 41 bolnikov, ki so prejemali epoprostenol, pa ni umrl noben ( $p = 0,003$ ).

Kronično stalno infundiranje epoprostenola pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo/sklerodermalnim spektrom bolezni so proučili v enem prospektivnem, odprtem, naključnem 12-tedenskem preskušanju, v katerem so primerjali epoprostenol in konvencionalno zdravljenje ( $n = 56$ ) s konvencionalnim zdravljenjem samim ( $n = 55$ ). Razen petih bolnikov, ki sodijo v II. funkcionalni razred, so bili vsi bolniki razvrščeni bodisi v III. ali IV. funkcionalni razred. Konvencionalno zdravljenje se je med bolniki razlikovalo in vključevalo nekaj ali vse od naslednjega: antikoagulate pri skoraj vseh bolnikih; nadomestni kisik in diuretike pri približno dveh tretjinah bolnikov, peroralne vazodilatatorje pri 40 % bolnikov in digoksin pri tretjini bolnikov. Primarna končna točka učinkovitosti študije je bilo izboljšanje 6-minutnega testa hoje. Mediana izhodiščna vrednost za konvencionalno zdravljeno skupino je bila 240 metrov in za skupino, zdravljeno z epoprostenolom in konvencionalno, 270 metrov. Pri bolnikih, ki so kronično prejemali epoprostenol, so v primerjavi s tistimi, ki ga niso, opazili statistično značilno izboljšanje srčnega indeksa (SI) in statistično značilno zmanjšanje srednjega pljučnega arterijskega tlaka ( $PAP_m$ ), srednjega tlaka v desnem preddvoru ( $RAP_m$ ), pljučnega žilnega upora (PVR) in srednjega sistema arterijskega tlaka ( $SAP_m$ ) po 12 tednih zdravljenja.

- Po več kot 12 tednih so pri skupini, ki je prejela epoprostenol in konvencionalno zdravljenje, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo konvencionalno zdravljenje, opazili statistično razliko ( $p < 0,001$ ) v spremembi od izhodišča za 6-minutni test hoje (mediana: 63,5 v primerjavi s -36,0 metri; sredina: 42,9 v primerjavi s -40,7 metri).

Pri nekaterih bolnikih se je izboljšanje pokazalo ob koncu prvega tedna zdravljenja. Povečanje fizične zmogljivosti so spremljala statistično značilna izboljšanja dispneje, izmerjena z Borggovo lestvico za dispnejo. V 12. tednu se je funkcionalni razred NYHA izboljšal pri 21 od 51 (41 %) bolnikih, zdravljenih z epoprostenolom, v primerjavi z nobenim od 48 konvencionalno zdravljenih bolnikov. Vendar pa se pri več bolnikih v obeh skupinah zdravljenja (28/51 [55 %] z epoprostenolom in 35/48 [73 %] samo konvencionalno zdravljenih bolnikov) ni pokazala sprememba funkcionalnega razreda, stanje pri 2/51 (4 %) bolnikih, zdravljenih z epoprostenolom, in 13/48 (27 %) le konvencionalno zdravljenih bolnikih pa se je poslabšalo.

- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za ledvično dializo predstavil pregled 14 kliničnih študij, v katerih so raziskali uporabo epoprostenola pri ledvični dializi: tri navzkrižne študije, šest glavnih nadzorovanih študij in pet študij nujnih primerov, znanih tudi kot študije razširjenega dostopa.
- Dve študiji (30 in 31) sta obravnavali možnost razvoja odpornosti bolnikovih trombocitov na ponavljajočo se uporabo epoprostenola, kar lahko pri dalj časa trajajoči uporabi ogrozi učinkovitost dialize. Med vsako dializo so en mesec v študiji 30 in dva meseca v študiji 31 uporabljali bodisi epoprostenol ali heparin. Znakov za zmanjšanje učinkovitosti s ponavljajočo se uporabo epoprostenola ali

heparina pri odstranjevanju dušika sečnine v krvi med dializo, kreatininu, kaliju ali spremembi telesne mase ni bilo.

- V glavnih nadzorovanih študijah in študijah razširjenega dostopa se je pomembna koagulacija pojavila pri približno 9 % (n = 56) vseh dializ z epoprostenolom in < 1 % (n = 1) dializ s heparinom. Večina dializ z epoprostenolom (67 %), pri katerih je bilo treba umetno ledvico zamenjati, se je nato zaključila z epoprostenolom brez koagulacije. Vendar pa je bilo 9 od 27 dializ z epoprostenolom po več poskusih neuspešnih.
- V dveh glavnih prospektivnih nadzorovanih študijah (19 in 27) in petih študijah razširjenega dostopa so raziskali pojav krvavitev med dializo. Preden so opravili svojo prvo dializo v okviru študije, so bili bolniki razvrščeni v 1 od 4 skupin s tveganjem za krvavitev. Vsakemu bolniku je bilo naključno dodeljeno zaporedje dializ s heparinom ali epoprostenolom, vsak bolnik v študiji 19 pa je na začetku opravil do šest dializ in v študiji 27 do tri dialize.
- Bolnike, pri katerih je bilo tveganje za krvavitev zelo veliko, so ocenili v glavnih nadzorovanih študijah; 12 bolnikov z zelo velikim tveganjem za krvavitev je prejelo 35 dializ z epoprostenolom, 11 bolnikov pa je prejelo 28 dializ s heparinom. V študijah nujnih primerov je 16 bolnikov prejelo 24 dializ z epoprostenolom. Pri združitvi vseh dializ za vsako obliko zdravljenja (heparin ali epoprostenol) je več bolnikov v skupini s heparinom krvavelo dan pred dializo (-24-0 ur), na dan dialize (0-24 ur) in na dan po dializi (24-48 ur), kot bolnikov z epoprostenolom v enakem časovnem obdobju.
- Bolniki z velikim tveganjem za krvavitev tik pred prvo dializo v okviru študije, ki so krvaveli v treh dneh pred razvrstitvijo, so bili razvrščeni kot bolniki z velikim tveganjem za krvavitev. V glavnih nadzorovanih študijah je devetnajst bolnikov prejelo 51 dializ s heparinom, 19 bolnikov pa 44 dializ z epoprostenolom. Osem bolnikov je prejelo 21 dializ z epoprostenolom v študijah razširjenega dostopa.
- V glavnih nadzorovanih študijah je pri združitvi vseh dializ kazalo, da je v dneh pred dializo, med dializo in po dializi krvavelo nekoliko več bolnikov z epoprostenolom kot bolnikov s heparinom v enakih obdobjih. Jasnih trdnih dokazov, da se je stanje pri bolnikih v eni od skupin zdravljenja pogosteje izboljšalo ali manj pogosto poslabšalo, ni bilo.
- V študijah nujnih primerov je bila pogostnost krvavitev v primerjavi z vsako oceno pred dializo na splošno zmanjšana pri vsaki dializi z epoprostenolom. Pri bolnikih, ki so še naprej krvaveli, se je resnost krvavitve na splošno pogosteje izboljšala in manj pogosto poslabšala pri bolnikih, ki so v glavnih nadzorovanih študijah prejeli heparin.
- Na splošno rezultati kažejo, da je ledvična dializa z epoprostenolom dosledno koristila bolnikom z zelo velikim tveganjem za krvavitev. Več bolnikov je prenehalo krvaveti z epoprostenolom, med tistimi, ki so še naprej krvaveli, pa se je resnost krvavitve pogosteje izboljšala kot pri bolnikih z dializo s heparinom.

Po razpravi o podatkih o učinkovitosti in varnosti se je CHMP strinjal z naslednjim besedilom za končne indikacije za zdravilo Flolan za pljučno arterijsko hipertenzijo in ledvično dializo:

*„Zdravilo Flolan je indicirano za*

*pljučno arterijsko hipertenzijo*

*Zdravilo Flolan je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) (idiopatske ali dedne PAH in PAH v povezavi z boleznimi vezivnega tkiva) pri bolnikih s simptomi funkcionalnega razreda III.-IV. po SZO za izboljšanje fizične zmogljivosti (glejte poglavje 5.1).*

*Ledvična dializa*

*Zdravilo Flolan je indicirano za uporabo pri hemodializi v nujnih primerih, ko predstavlja uporaba heparina visoko tveganje za povzročitev ali poslabšanja krvavitev, ali ko je heparin kako drugače kontraindiciran (glejte poglavje 5.1).“*

## • **Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe**

Poglavje 4.2 povzeka glavnih značilnosti zdravila se je v državah članicah razlikovalo. V nekaterih primerih so bile razlike posledica razlik v indikacijah. Uporaba zdravila Flolan pri otrocih in starejših ni usklajena.

CHMP je ocenil predložene podatke in priporočil prerazvrstitev tega poglavja z ločitvijo odmerjanja in načina uporabe epoprostenola za PAH med razponom kratkotrajnega (akutnega) odmerka v primerjavi z dolgo trajajočim stalnim infundiranjem.

Za ledvično dializo je CHMP priporočil, da se v informacije o zdravilu doda, da je zdravilo Flolan primerno le za stalno infundiranje, bodisi intravaskularno ali v kri, ki oskrbuje dializno napravo. Dogovorjen je bil tudi priporočen režim infundiranja pri odraslih.

## • **Poglavje 4.3 – Kontraindikacije**

Besedila kontraindikacij v državah članicah se med seboj razlikujejo, prav tako kot podrobnosti za te kontraindikacije.

- CHMP je ocenil podatke razpoložljivih kliničnih študij, podatke iz obdobja trženja in objavljene literature ter se strinjal z naslednjimi kontraindikacijami:
- „Zdravilo Flolan je kontraindicirano pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem zaradi hude disfunkcije levega prekata. Kronična uporaba zdravila Flolan ni dovoljena pri bolnikih, pri katerih se med določanjem odmerka razvije pljučni edem.“

## **Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Obstajajo razlike med posebnimi opozorili in previdnostnimi ukrepi v poglavju 4.4 in v podrobnostih, navedenih za ta posebna opozorila in previdnostne ukrepe. Opredeljene so bile razlike v dogodkih, ki se pojavijo med infundiranjem in ishemijo pri bolnikih s hudo obliko angine pectoris.

CHMP se je strinjal s preureditvijo tega poglavja in z dodanim opozorilom za bolnike z boleznijo srčnih arterij. V tem poglavju so bili poudarjeni tudi okrepljeni hipotenzivni učinki epoprostenola zaradi acetatnega pufra, ki se uporablja med ledvično dializo.

## **Druga poglavja povzeka glavnih značilnosti zdravila**

### • **Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje**

CHMP se je strinjal, da so podatki o uporabi epoprostenola pri nosečnicah omejeni (Schaefer 2007, Reprotox 2010). V zadevnem poglavju povzeka glavnih značilnosti zdravila je bilo to poudarjeno. CHMP se je strinjal tudi, da se lahko epoprostenol zaradi odsotnosti nadomestnih zdravil uporablja pri ženskah, ki se odločijo nosečnost ohraniti, kljub znanemu tveganju za pljučno arterijsko hipertenzijo med nosečnostjo. Ker torej ni podatkov o učinku epoprostenola na plodnost pri ljudeh, je bil ta podatek dodan v povzetek glavnih značilnosti zdravila skupaj s podatki o študijah razmnoževanja pri živalih, ki ne kažejo učinka na sposobnost razmnoževanja.

### • **Poglavje 4.8 – Neželeni dogodki**

- Predlagane spremembe v poglavju 4.8 temeljijo pretežno na temeljnem varnostnem profilu zdravila (CSP – Core Safety Profile), ki je bil dogovorjen leta 2009 v postopku delitve dela PSUR (IE/H/PSUR/0018/001).
- Te informacije so v večini držav članic že bile predstavljene in so bile v veliki meri sprejemljive. CHMP je zaprosil za redakcijske spremembe in pojasnila v preglednici neželenih dogodkov.
- V tem poglavju je bil dodan učinek prevelikega odmerjanja na krvni tlak.

## **Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti**

CHMP se je strinjal, da je treba ob upoštevanju najnovejših smernic za povzetek glavnih značilnosti zdravila v to poglavje dodati tudi znane informacije iz kliničnih študij, ki utemeljujejo indikacije.

- Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen, da oceni vsa poglavja nacionalno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila in predlaga ustrezne spremembe besedila, kjer obstajajo razlike. Popravljen so bili tudi manjše tipografske napake. CHMP je vse spremembe sprejel.
- **Označevanje**
- Označevanje je bilo posodobljeno v skladu z najnovejšo predlogo za pregled kakovosti dokumentov (QRD) v8.
- **Navodilo za uporabo**
- Številne spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila je treba vnesti tudi v navodilo za uporabo. Po vnosu popravkov je bil opravljen test berljivosti, ki je bil predložen in ocenjen v napotitvenem postopku. CHMP je sprejel končno besedilo navodila za uporabo.

### **Kakovost – Modul 3**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal uskladitev modula „Kakovost“. Informacije o razvoju, izdelavi in nadzoru praška in vehikla za raztopino za infundiranje so bile predstavljene na zadovoljiv način. Rezultati opravljenih testov kažejo na zadovoljivo doslednost in poenotenost pomembnih značilnosti glede kakovosti zdravila, kar posledično vodi do zaključka, da bi moralo zdravilo v klinični praksi delovati zadovoljivo in enakomerno. Na podlagi pregleda podatkov je CHMP sprejel usklajen modul 3.

- V zaključku je CHMP na podlagi ocene predloga in odgovorov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in po razpravi odbora potrdil usklajene informacije za zdravilo Flolan in povezana imena. Usklajene so bile zlasti indikacije in povezana priporočila za odmerjanje, opozorila in informacije o plodnosti, nosečnosti in dojenju. Sprejet je bil tudi usklajen modul 3. Na podlagi zgoraj navedenega CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Flolan in povezana imena ugodno ter da je treba usklajene dokumente z informacijami o zdravilu odobriti.

### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom**

- Ob upoštevanju naslednjega:
  - Odbor je obravnaval napotitev na podlagi člena 30 Direktive 2001/83/ES.
  - Odbor je obravnaval opredeljene razlike za zdravilo Flolan in povezana imena glede terapevtskih indikacij, odmerjanja, kontraindikacij in opozoril.
  - Odbor je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, iz obstoječih kliničnih študij, farmakovigilancijskih podatkov in objavljene literature, ki utemeljujejo predlagano uskladitev informacij o zdravilu.
  - Odbor se je strinjal z uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom –
- je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Flolan in povezanih imen (glejte Prilogo I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo sta določena v Prilogi III.