

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Inledning

Flolan innehåller epoprostenolnatrium som är mononatriumsaltet av epoprostenol, en naturligt förekommande prostaglandin som framställs av blodkärlen. Det är en potent hämmare av trombocyttaggregation förutom ett potent kärlvidgande medel.

Epoprostenolnatrium är indicerat för användning vid njurdialys när användning av heparin innebär hög risk för att orsaka eller förvärra blödning. Epoprostenolnatrium är också indicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertoni (PAH).

Flolan är godkänt i följande EU-länder: Belgien, Danmark, Estland, Frankrike, Irland, Italien, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Spanien, Storbritannien, Tjeckien och Österrike, samt i Norge.

Flolan har tagits med i listan över produkter för harmonisering av produktresumén i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG. På grund av EU-ländernas divergerande beslut om godkännande av ovannämnda produkter (och deras associerade namn) informerade Europeiska kommissionen den 15 juni 2011 CHMP/EMA:s sekretariat om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att undanröja skillnaderna mellan de nationellt godkända produktresuméerna och därigenom harmonisera den divergerande märkningen och bipacksedeln till produktresuméerna inom EU. CHMP har bedömt den harmoniserade produktinformation som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit för produkten under beaktande av gällande nationella versioner samt befintliga vetenskapliga data och diskuterat indikationerna för varje enskild sjukdom. Flolan är indicerat för pulmonell arteriell hypertoni (PAH) och njurdialys. Innehavaren av godkännande för försäljning har lagt fram de tillgängliga kliniska studierna för båda dessa indikationer tillsammans med data efter godkännande för försäljning och publicerad litteratur vars effekt- och säkerhetsaspekter CHMP har diskuterat. De främsta skillnaderna är följande avsnitt i produktresuméerna:

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Detta är ett av de avsnitt som identifierats för harmonisering. De indikationer som godkänts i olika EU-länder är: pulmonell arteriell hypertoni och njurdialys. CHMP ombads bedöma de tillgängliga uppgifterna om indikationerna och bekräfta den ordalydelse som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning.

Följande data från kliniska studier har lagts fram av innehavaren av godkännande för försäljning och diskuterats under utvärderingen av dessa förfaranden.

Kroniskt kontinuerliga infusioner med epoprostenol till patienter med idiopatisk eller ärftlig pulmonell arteriell hypertoni (PAH) studerades i två prospektiva, öppna, randomiserade prövningar med 8 och 12 veckors duration (N=25 respektive N=81) där epoprostenol plus konventionell behandling jämfördes med konventionell behandling ensamt. Konventionell behandling varierade mellan patienterna och innefattade vissa eller samtliga av följande: antikoagulantia till i stort sett alla patienter, orala kärlvidgande medel, diuretika och digoxin till mellan hälften och två tredjedelar av patienterna, samt extra syrgas till omkring hälften av patienterna. Utöver två New York Heart Association (NYHA) funktionell klass II-patienter, tillhörde alla patienter antingen funktionell klass III eller klass IV. De sammanslagna resultaten beskrivs eftersom liknande resultat uppnåddes i de två studierna. De kombinerade medianvärdena vid baseline för 6 minuters gångtest för gruppen med konventionell behandling och gruppen med epoprostenol plus konventionell behandling var 266 meter respektive 301 meter. Förbättringar från baseline av hjärtindex (0,33 vs. -0,12 L/min/m²), slagvolym (6,01 vs. -1,32 mL/slag), arteriell syrgasmättnad (1,62 vs. -0,85%), genomsnittligt pulmonellt arteriellt tryck (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), genomsnittligt höger förmakstryck (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), totalt pulmonellt motstånd (-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonellt vaskulärt motstånd (-3,60 vs. 1,27 Wood U) samt systemiskt vaskulärt motstånd (-4,31 vs. 0,18 Wood U) skiljde sig statistiskt mellan patienter som fick

kronisk behandling med epoprostenol och dem som inte fick det. Genomsnittligt systemiskt arteriellt tryck skiljde sig inte signifikant mellan de två grupperna (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Dessa hemodynamiska förbättringar verkade kvarstå när epoprostenol administrerades under minst 36 månader i en öppen, icke-randomiserad studie.

Statistiskt signifikant förbättring sågs i motionskapaciteten ($p=0,001$), uppmätt genom 6 minuters gångtest hos patienter som kontinuerligt fick intravenöst epoprostenol plus konventionell behandling ($N=52$) i 8 eller 12 veckor jämfört med dem som fick konventionell behandling ensamt ($N=54$) (kombinerad vecka 8 och 12 förändring från baseline – median: 49 vs. -4 meter; medel: 55 vs. -4 meter). Förbättringar sågs tydligt så tidigt som under första behandlingsveckan. Vid slutet av behandlingsperioden i 12-veckorsstudien förbättrades överlevnaden för NYHA funktionell klass III- och klass IV-patienter. Åtta av 40 (20 procent) patienter avled som fick konventionell behandling ensamt, medan ingen av de 41 patienter som fick epoprostenol avled ($p=0,003$).

Kroniskt kontinuerliga infusioner med epoprostenol till patienter med pulmonell arteriell hypertoni/skleroderma-spektrum av sjukdomar (PAH/SSD) studerades i en prospektiv, öppen, randomiserad prövning med 12 veckors duration där epoprostenol plus konventionell behandling ($N = 56$) jämfördes med konventionell behandling ensamt ($N = 55$). Utöver fem NYHA funktionell klass II-patienter, tillhörde alla patienter antingen funktionell klass III eller klass IV. Konventionell behandling varierade mellan patienterna och innefattade vissa eller samtliga av följande: antikoagulantia till i stort sett alla patienter, extra syrgas och diuretika till två tredjedelar av patienterna, orala kärlvidgande medel till 40 procent av patienterna samt digoxin till en tredjedel av patienterna. Det primära effektmåttet för studien var förbättring av 6 minuters gångtest. Medianvärdet för den konventionella behandlingsgruppen vid baseline och epoprostenol plus konventionell behandlingsgrupp var 240 meter respektive 270 meter. En statistiskt signifikant ökning av hjärtindex (CI) och statistiskt signifikanta minskningar av genomsnittligt pulmonellt arteriellt tryck (PAP_m), genomsnittligt höger förmakstryck (RAP_m), pulmonellt vaskulärt motstånd (PVR) samt genomsnittligt systemiskt arteriellt tryck (SAP_m) efter 12 veckors behandling sågs hos patienter som fick kronisk behandling med epoprostenol jämfört med dem som inte fick det.

Över 12 veckor sågs en statistisk skillnad ($p<0,001$) i förändringen från baseline för 6 minuters gångtest i gruppen som fick epoprostenol och konventionell behandling jämfört med gruppen som fick konventionell behandling ensamt (median: 63,5 vs. -36,0 meter; medel: 42,9 vs. -40,7 meter).

Förbättringar sågs tydligt hos vissa patienter vid slutet av första behandlingsveckan. Förbättringar i motionskapacitet åtföljde statistiskt signifikanta förbättringar av dyspné, uppmätt genom Borg Dyspnoea Index. Vid vecka 12 förbättrades NYHA funktionell klass hos 21 av 51 (41 procent) patienter som behandlades med epoprostenol jämfört med ingen av de 48 patienter som fick konventionell behandling ensamt. Fler patienter i båda behandlingsgrupperna (28/51 [55 procent] med epoprostenol och 35/48 [73 procent] med konventionell behandling ensamt) hade dock oförändrad funktionell klass, medan 2/51 (4 procent) med epoprostenol och 13/48 (27 procent) med konventionell behandling ensamt försämrades.

För njurdialys lade innehavaren av godkännande för försäljning fram en översikt över 14 kliniska studier som undersökte användningen av epoprostenol vid njurdialys: tre cross over-studier, sex större kontrollerade studier och fem akutstudier eller s.k. expanded access-studier.

Två studier (30 och 31) undersökte möjligheten att patienternas trombocyter kan bli refraktära för upprepad användning av epoprostenol och därigenom negativt påverka dialyseffekten vid längre tids användning. Epoprostenol eller heparin användes under varje dialys i en månad i studie 30 och i två månader i studie 31. Det fanns ingen indikation på att effekten minskade vid upprepad användning av epoprostenol eller heparin vilket visas av borttagningen under dialys av BUN, kreatinin, kalium och förändringarna av kroppsvikt.

I större kontrollerade studier och akutstudier inträffade större koagulationer i cirka 9 procent (n=56) av alla epoprostenol-dialyser och i <1 procent (n=1) av heparin-dialyserna. De flesta epoprostenol-dialyser (67 procent) som krävde ersättning med konstgjord njure avslutades därefter med epoprostenol utan koagulation. Emellertid misslyckades nio av 27 epoprostenol-dialyser efter upprepade försök.

Två större prospektivt kontrollerade studier (19 och 27) samt fem akutstudier utfördes för att undersöka blödning under dialys. Patienterna tilldelades en av fyra blödningsriskgrupper innan de genomgick sin första studiedialys. Varje patient tilldelades slumpmässigt en sekvens av heparin- eller epoprostenol-dialyser och fick upp till 6 dialyser per inträde i studie 19 och upp till tre dialyser per inträde i studie 27.

Patienter som löpte mycket hög blödningsrisk bedömdes i större kontrollerade studier: 12 patienter som löpte mycket hög blödningsrisk genomgick 35 epoprostenol-dialyser och 11 patienter genomgick 28 heparin-dialyser. I akutstudierna genomgick 16 patienter 24 epoprostenol-dialyser. När alla dialyser kombinerades för varje behandling (heparin eller epoprostenol) blödde fler heparin-patienter på dagen före dialys (-24-0 timmar), på dialysdagen (0-24 timmar) och på dagen efter dialys (24-48 timmar) än epoprostenol-patienterna under samma tidsperioder.

Patienter som löpte hög blödningsrisk direkt före deras första studiedialys, men som blödde inom tre dagar före dialysen klassificerades som patienter med hög blödningsrisk. Nitton patienter genomgick 51 heparin-dialyser och nitton genomgick 44 epoprostenol-dialyser i större kontrollerade studier. Åtta patienter genomgick 21 epoprostenol-dialyser i akutstudier.

I större kontrollerade studier, när alla dialyser kombinerats, verkade något fler epoprostenol-patienter blöda under dagarna före dialys, under dialys och efter dialys jämfört med heparin-patienter under samma perioder. Det fanns inga tydliga samstämmiga bevis för att patienter som genomgick någon av behandlingarna förbättrades oftare eller blev sämre mindre ofta.

I akutstudier, jämfört med varje bedömning före dialys, minskade i allmänhet blödningsincidensen med varje epoprostenol-dialys. Av de patienter som fortsatte blöda förbättrades vanligtvis svårighetsgraden oftare och försämrades mindre ofta hos patienter som fick heparin i större kontrollerade studier.

Totalt sett innebär dessa resultat en samstämmigt gynnsam effekt för njurdialys med epoprostenol hos patienter som löpte hög blödningsrisk. Fler patienter slutade blöda med epoprostenol än som fortsatte blöda, och blödningens svårighetsgrad förbättrades oftare än hos patienter som genomgick dialys med heparin.

Efter diskussionen av effekt- och säkerhetsuppgifterna godtog CHMP de slutgiltiga indikationerna för Flolan för pulmonell arteriell hypertoni och njurdialys i enlighet med följande ordalydelse:

Flolan är indicerat för

Pulmonell arteriell hypertoni

Flolan är indicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) (idiopatisk eller ärftlig PAH och PAH associerad med bindvävssjukdomar) hos patienter med WHO:s funktionell klass III-IV-symtom för att förbättra motionskapaciteten (se avsnitt 5.1).

Njurdialys

Flolan är indicerat för användning vid njurdialys i akutsituationer när användning av heparin innebär hög risk för att orsaka eller förvärra blödning eller när heparin i övrigt är kontraindicerat (se avsnitt 5.1).

Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringsätt

Det fanns skillnader i avsnitt 4.2 i produktresuméerna mellan EU-länderna. I vissa fall beror dessa skillnader på skillnader i indikationerna. Användningen av Flolan hos barn och äldre har inte harmoniserats.

CHMP bedömde de inlämnade uppgifterna och rekommenderade att detta avsnitt omarrangeras genom att separera doseringen i administreringen av epoprostenol för PAH under kortvarig (akut) dossökning jämfört med långvarig kontinuerlig infusion.

För njurdialys rekommenderade CHMP tillägget till produktinformationen att Flolan endast är lämpligt för kontinuerlig infusion, antingen intravaskulärt eller in i blodet till dialysapparaten. Kommittén godtog också det rekommenderade infusionsschemat för vuxna.

Avsnitt 4.3 - Kontraindikationer

Det finns skillnader i ordalydelsen för kontraindikationerna mellan EU-länderna och de närmare förklaringar som ges för dessa kontraindikationer.

CHMP bedömde data från de tillgängliga kliniska studierna, data efter godkännande för försäljning och publicerad litteratur och godtog följande kontraindikationer:

Flolan är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen, hos patienter med kronisk hjärtinsufficiens av svår vänsterkammardysfunktion. Flolan får inte ges som kronisk behandling till patienter som utvecklar lungödem under dossökningen.

Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet

Det finns skillnader i varningarna och försiktighetsåtgärderna i avsnitt 4.4, och i de närmare förklaringar som ges för dessa varningar/försiktighetsåtgärder. I de identifierade skillnaderna ingår händelser under infusion, ischemi hos patienter med allvarlig angina.

CHMP godtog omarrangeringen av detta avsnitt och tillägget av varningen om patienter med kranskärlssjukdom. De ökade hypotensiva effekterna av epoprostenol till följd av acetatbuffern som används under njurdialysen betonades också i detta avsnitt.

Andra avsnitt av produktresumén

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

CHMP fann att mängden data från användningen av epoprostenol hos gravida kvinnor är begränsad (Schaefer 2007, Reprotox 2010). Detta upprepades i produktresuméns avsnitt. CHMP godtog också att epoprostenol, med tanke på frånvaron av alternativa läkemedel, kan ges till kvinnor som vill att deras graviditet ska fortsätta, trots den kända risken för pulmonell arteriell hypertoni under graviditeten. Då det saknas data om effekterna av epoprostenol på mänsklig fertilitet infördes dessutom denna information i produktresumén tillsammans med informationen om reproduktionsstudier av djur där effekter på fertiliteten har visats.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Förslaget om ändringar i avsnitt 4.8 baserades främst på CSP (Core Safety Profile) som avtalades 2009 under förfarandet för arbetsfördelning för de periodiska säkerhetsrapporterna (IE/H/PSUR/0018/001).

Denna information fanns redan i de flesta EU-länder, och kunde i stort sett accepteras. CHMP begärde redigeringar och -klargöranden i tabellen för oönskade läkemedelsreaktioner.

Överdosisens effekt på blodtrycket lades till i detta avsnitt.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

CHMP har godtagit att, med beaktande av de senaste riktlinjerna för produktresuméer, det var nödvändigt att i detta avsnitt införa de länge kända uppgifterna från de kliniska studier som bekräftar indikationerna.

Innehavaren av godkännande för försäljning ombads utvärdera alla andra avsnitt i den nationellt godkända produktresumén och föreslå lämpliga ändringar av texten där skillnader förekommer. Dessutom korrigerades mindre typografiska fel. Alla dessa ändringar accepterades av CHMP.

Märkning

Märkningen har uppdaterats i enlighet med den senaste QRD v8-mallen.

Bipacksedel

Efter alla ändringar av produktresumén ska flera motsvarande ändringar göras av bipacksedeln. Efter genomförda korrigeringar utfördes ett läsbarhetstest som lämnades in för bedömning under hänskjutningsförfarandet. Ordalydelsen i den slutgiltiga bipacksedeln antogs av CHMP.

Kvalitet – Modul 3

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett förslag för harmonisering av kvalitetsmodulen. Informationen om utveckling, tillverkning och kontroll av pulver och lösning för infusionsvätska, lösning har presenterats på ett tillfredställande sätt. Resultaten av de utförda testerna visar på tillfredsställande samstämmighet och enhetlighet hos viktiga kännetecken på produktkvaliteten, och dessa leder vidare till slutsatsen att produkterna bör fungera på ett tillfredsställande och enhetligt sätt i kliniken. Efter att ha gått igenom uppgifterna antog CHMP en harmoniserad Modul 3.

Sammanfattningsvis och utifrån bedömningen av förslaget och svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och efter diskussionerna i kommittén antog CHMP den harmoniserade produktinformationen för Flolan och associerade namn. I synnerhet harmoniserades indikationerna och deras doseringsrekommendationer, varningarna och informationen om fertilitet, graviditet och amning. En harmoniserad Modul 3 antogs också. Med tanke på ovanstående anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Flolan och associerade namn är gynnsamt och att de harmoniserade dokumenten i produktinformationen kan godkännas.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG
- Kommittén har beaktat de identifierade skillnaderna för Flolan och associerade namn beträffande behandlingsindikationer, dosering, kontraindikationer och varningar.
- Kommittén har granskat uppgifterna som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in från befintliga kliniska studier, säkerhetsövervakningsuppgifter och publicerad litteratur som bekräftar den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén har godtagit harmoniseringen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning.

CHMP rekommenderar därför ändring i villkoren för godkännandena för försäljning där produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Flolan och associerade namn (se bilaga I).