

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

## Conclusiones científicas

### Introducción

Flolan contiene epoprostenol sódico, que es la sal monosódica del epoprostenol, una prostaglandina que se produce de forma natural en los vasos sanguíneos y que es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, así como un potente vasodilatador.

El epoprostenol sódico está indicado en la diálisis renal, cuando el uso de heparina conlleva un alto riesgo de provocar o agravar las hemorragias. También se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Flolan cuenta con autorización en los siguientes Estados miembros: Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Estonia, Francia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, España, Reino Unido y Noruega.

Flolan se ha incluido en la lista para la armonización del resumen de las características del producto (RCP), de acuerdo con el artículo 30, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE. Debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los Estados miembros con respecto a la autorización del producto arriba mencionado (y sus denominaciones asociadas), la Comisión Europea notificó al CHMP/la Secretaría de la EMA, el 15 de junio de 2011, el establecimiento de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de solucionar las diferencias en los RCP autorizados por procedimientos nacionales y, así, armonizar sus distintos RCP, etiquetados y prospectos en la Unión Europea.

El CHMP evaluó la información sobre el producto armonizada propuesta por el titular de la autorización de comercialización (TAC), teniendo en cuenta las distintas informaciones nacionales sobre el producto y los datos científicos existentes, y estudió las indicaciones para cada situación médica en particular. Flolan está indicado en la HAP y la diálisis renal. El TAC presentó los estudios clínicos disponibles para ambas indicaciones, junto con datos obtenidos desde la comercialización del producto y artículos publicados en la literatura médica, y debatió con el CHMP los aspectos relativos tanto a la eficacia como a la seguridad. Las principales divergencias se encontraron en los siguientes apartados del RCP:

### Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

Esta sección es una de las que se deben armonizar. Las indicaciones autorizadas en los distintos Estados miembros son: hipertensión arterial pulmonar y diálisis renal. Se solicitó al CHMP que evaluara los datos disponibles para dichas indicaciones y confirmara el redactado propuesto por el TAC.

El TAC presentó los datos que siguen, procedentes de estudios clínicos, que se debatieron durante la evaluación de este procedimiento.

Se estudió el tratamiento crónico mediante infusiones continuas de epoprostenol en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria en 2 ensayos prospectivos, abiertos y aleatorizados de 8 y 12 semanas de duración (N = 25 y N = 81, respectivamente) en los que se comparó epoprostenol más un tratamiento convencional frente al tratamiento convencional solo. El tratamiento convencional utilizado, que variaba según los pacientes, consistía en: anticoagulantes prácticamente en todos los pacientes; vasodilatadores orales, diuréticos y digoxina en la mitad a las dos terceras partes de los pacientes, y oxígeno suplementario aproximadamente en la mitad de los pacientes. Excepto 2 pacientes de la clase funcional II, todos los demás correspondían a las clases funcionales III o IV de la New York Heart Association (NYHA). Los resultados fueron similares en ambos estudios y se describen agrupados. La mediana de los valores basales combinados de la prueba

de marcha de 6 minutos (PM6M) para el grupo del tratamiento convencional y para el grupo de epoprostenol más el tratamiento convencional fue de 266 metros y 301 metros, respectivamente.

Las mejorías respecto a los valores basales en el índice cardíaco (0,33 frente a -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), el volumen sistólico (6,01 frente a -1,32 ml/latido), la saturación arterial de oxígeno (1,62 frente a -0,85%), la presión arterial pulmonar media (-5,39 frente a 1,45 mm Hg), la presión auricular derecha media (-2,26 frente a 0,59 mm Hg), la resistencia pulmonar total (-4,52 frente a 1,41 U Wood), la resistencia vascular pulmonar (-3,60 frente a 1,27 U Wood) y la resistencia vascular sistémica (-4,31 frente a 0,18 U Wood) fueron estadísticamente distintas entre los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica y los que no lo recibieron. La presión arterial sistémica media no fue significativamente distinta entre ambos grupos (-4,33 frente a -3,05 mm Hg). En un estudio abierto y no aleatorizado, estas mejorías hemodinámicas parecían mantenerse cuando se administraba epoprostenol durante al menos 36 meses.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ) en la capacidad de realizar ejercicio, medida con la PM6M, en pacientes que recibieron epoprostenol en infusión intravenosa continua más el tratamiento convencional durante 8 o 12 semanas ( $N = 52$ ) comparado con los que solo recibieron el tratamiento convencional ( $N = 54$ ) (cambio combinado para las semanas 8 y 12 respecto al momento basal; mediana: 49 frente a -4 metros; media: 55 frente a -4 metros). Las mejorías ya se observaron desde la primera semana del tratamiento. Al final del período de tratamiento, en el estudio de 12 semanas, mejoró la supervivencia en los pacientes de las clases funcionales III y IV de la NYHA. De los 40 pacientes que recibieron solo el tratamiento convencional, 8 (el 20%) murieron, mientras que no falleció ninguno de los 41 que recibieron epoprostenol ( $p = 0,003$ ).

Se estudió el tratamiento crónico mediante infusiones continuas de epoprostenol en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerodermia (HAP-E), en un ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado de 12 semanas de duración en el que se comparó epoprostenol más un tratamiento convencional ( $N = 56$ ) frente al tratamiento convencional solo ( $N = 55$ ). Excepto 5 pacientes de la clase funcional II, todos los demás correspondían a las clases funcionales III o IV de la NYHA. El tratamiento convencional utilizado, que variaba según los pacientes, consistía en: anticoagulantes prácticamente en todos los pacientes; oxígeno suplementario y diuréticos en dos terceras partes de los pacientes; vasodilatadores orales en el 40% de los pacientes y digoxina en una tercera parte de los pacientes. El criterio de valoración principal de la eficacia en el estudio fue la mejora en la PM6M. La mediana de los valores basales para el grupo del tratamiento convencional y para el grupo de epoprostenol más el tratamiento convencional fue de 240 metros y 270 metros, respectivamente. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el índice cardíaco (IC), así como descensos estadísticamente significativos en la presión arterial pulmonar media (PAP<sub>m</sub>), la presión auricular derecha media (PAD<sub>m</sub>), la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión arterial sistémica media (PAS<sub>m</sub>) tras 12 semanas de tratamiento en los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica respecto a los que no lo recibieron.

Al cabo de 12 semanas, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en el cambio de la PM6M respecto al momento basal en el grupo que recibió epoprostenol más el tratamiento convencional, comparado con el grupo que recibió solo el tratamiento convencional (mediana: 63,5 frente a -36,0 metros; media: 42,9 frente a -40,7 metros).

Las mejorías fueron evidentes en algunos pacientes al final de la primera semana del tratamiento. Los aumentos en la capacidad de realizar ejercicio se acompañaron de mejorías estadísticamente significativas de la disnea, medida por el índice de disnea de Borg. En la semana 12, la clase funcional de la NYHA mejoró en 21 de los 51 pacientes (41%) tratados con epoprostenol, mientras que no

mejoró en ninguno de los 48 pacientes que recibieron solo el tratamiento convencional. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes en ambos grupos de tratamiento (28/51 [55%] con epoprostenol y 35/48 [73%] con el tratamiento convencional solo) no mostraron cambios en la clase funcional y empeoraron 2/51 (4%) del grupo de epoprostenol y 13/48 (27%) del grupo de tratamiento convencional solo.

En el caso de la diálisis renal, el TAC presentó un resumen de 14 estudios clínicos que investigaron el uso de epoprostenol en esta situación: 3 estudios cruzados, 6 estudios controlados a gran escala y 5 estudios de urgencia, también conocidos como estudios de acceso expandido.

Dos estudios (el 30 y el 31) abordaron la posibilidad de aparición de refractariedad plaquetaria con el uso repetido de epoprostenol, lo que reduciría la eficacia de la diálisis con el uso prolongado. Se utilizó epoprostenol o heparina en cada diálisis: durante 1 mes en el estudio 30 y durante 2 meses en el estudio 31. No se encontraron indicios de reducción de la eficacia por el uso repetido de epoprostenol o heparina, como se demostró por la eliminación intradialítica de BUN, creatinina y potasio y los cambios en el peso corporal.

En los estudios controlados a gran escala y en los estudios de acceso expandido, se produjo coagulación importante aproximadamente en el 9% (n = 56) de todas las diálisis con epoprostenol y en < 1% (n = 1) de las diálisis con heparina. La mayor parte de las diálisis con epoprostenol (67%) que requirieron sustitución del riñón artificial se completaron posteriormente con epoprostenol sin coagulación. No obstante, 9 de 27 diálisis con epoprostenol no consiguieron realizarse con éxito después de varios intentos.

Dos de los estudios controlados a gran escala (el 19 y el 27) y los 5 estudios de acceso expandido se llevaron a cabo para investigar el sangrado durante la diálisis. Se asignó a los pacientes a 1 de 4 grupos de riesgo de sangrado antes de someterse a la primera diálisis del estudio. Se aleatorizó a cada paciente a una secuencia de diálisis con heparina o epoprostenol y se realizaron hasta 6 diálisis por entrada en el estudio 19 y hasta 3 diálisis por entrada en el estudio 27.

En los estudios controlados a gran escala se evaluó a pacientes con riesgo muy alto de hemorragia; 12 pacientes se sometieron a 35 diálisis con epoprostenol y 11 pacientes se sometieron a 28 diálisis con heparina. En los estudios de acceso expandido, 16 pacientes se sometieron a 24 diálisis con epoprostenol. Cuando se combinaron todas las diálisis para cada tratamiento (heparina o epoprostenol), hubo más pacientes con heparina que sangraron durante el día anterior a la diálisis (-24 a 0 horas), el día de la diálisis (0 a 24 horas) y el día siguiente a la diálisis (24 a 48 horas), en comparación con epoprostenol durante el mismo período.

Los pacientes con alto riesgo de hemorragia justo antes de su primera diálisis del estudio, pero que sangraron dentro de los 3 días anteriores, se clasificaron como de alto riesgo de hemorragia. En los estudios controlados a gran escala, 19 pacientes se sometieron a 51 diálisis con heparina y otros 19 pacientes se sometieron a 44 diálisis con epoprostenol. En los estudios de acceso expandido, 8 pacientes se sometieron a 21 diálisis con epoprostenol.

En los estudios controlados a gran escala, cuando se combinaron todas las diálisis, se observó un número ligeramente mayor de pacientes con epoprostenol que sangraron durante el día previo a la diálisis, el día de la diálisis y el día posterior a la diálisis, en comparación con heparina durante el mismo período. No hubo pruebas coherentes claras de que los pacientes que recibían uno de los dos tratamientos mejorasen con más frecuencia o empeorasen con menos frecuencia.

En los estudios de acceso expandido, en comparación con la evaluación previa a la diálisis, la incidencia de sangrados se redujo por lo general en cada diálisis con epoprostenol. En los estudios

controlados a gran escala, entre los pacientes que continuaron sangrando, la gravedad generalmente mejoró con más frecuencia y empeoró con menos frecuencia en los pacientes que recibieron heparina.

En general, estos resultados indican que la diálisis renal con epoprostenol resultó sistemáticamente beneficiosa en los pacientes con riesgo muy alto de hemorragia. La mayoría de los pacientes dejaron de sangrar con epoprostenol y, en los que continuaron sangrando, la gravedad del sangrado mejoró con más frecuencia que en los pacientes dializados con heparina.

Tras debatir los datos sobre la eficacia y seguridad, el CHMP estuvo de acuerdo en las indicaciones finales de Flolan para la hipertensión arterial pulmonar y la diálisis renal, con el redactado siguiente:

*Flolan está indicado para*

*Hipertensión arterial pulmonar*

*Flolan está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (HAP idiopática o hereditaria y HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo) en pacientes con síntomas correspondientes a las clases III o IV de la OMS para mejorar la capacidad de realizar ejercicio (véase la sección 5.1).*

*Diálisis renal*

*Flolan está indicado para uso en hemodiálisis en situaciones de urgencia cuando el uso de heparina conlleva un alto riesgo de provocar o agravar las hemorragias o cuando la heparina está contraindicada por cualquier otro motivo (véase la sección 5.1).*

#### **Sección 4.2 - Posología y forma de administración**

La sección 4.2 del RCP difería entre los Estados miembros. En algunos casos, estas diferencias se deben a que las indicaciones son distintas. El uso de Flolan en niños y ancianos no está armonizado.

El CHMP evaluó los datos presentados y recomendó rehacer esta sección para separar la posología de la administración de epoprostenol para la HAP en la determinación de la dosis a corto plazo (administración aguda) frente a la administración en infusión continua a largo plazo.

Para la diálisis renal, el CHMP recomendó añadir a la IP que Flolan solo es adecuado para infusión continua, tanto intravascularmente como en la sangre que pasa por el dializador. También estuvo de acuerdo en la pauta recomendada para la infusión en adultos.

#### **Sección 4.3 - Contraindicaciones**

Hay diferencias en cuanto al redactado de las contraindicaciones entre los Estados miembros, así como en los detalles que se ofrecen respecto a tales contraindicaciones.

El CHMP evaluó los datos procedentes de los estudios clínicos disponibles, datos obtenidos desde la comercialización del producto y artículos publicados en la literatura médica, y estuvo de acuerdo con las siguientes contraindicaciones:

Flolan está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva causada por una disfunción grave del ventrículo izquierdo. Flolan no debe administrarse en tratamiento crónico a pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la determinación de la dosis.

#### **Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Hay diferencias en cuanto a las advertencias y precauciones especiales de empleo incluidas en la sección 4.4, así como en los detalles que se ofrecen respecto a tales advertencias y precauciones. Estas diferencias incluyen acontecimientos producidos durante la infusión, isquemia en pacientes con angina grave.

El CHMP estuvo de acuerdo en rehacer esta sección y añadir la advertencia relativa a pacientes con arteriopatía coronaria. También se insistió en la advertencia sobre el aumento de los efectos hipotensores del epoprostenol debido al tampón de acetato utilizado durante la diálisis renal.

#### **Otras secciones del RCP**

##### **Sección 4.6 - Fertilidad, embarazo y lactancia**

El CHMP estuvo de acuerdo en la escasez de datos relativos al uso de epoprostenol en mujeres embarazadas (Schaefer 2007, Reprotox 2010), lo que se reiteró en esta sección del RCP. El CHMP estuvo también de acuerdo en que, dada la falta de medicamentos alternativos, el epoprostenol puede utilizarse en aquellas mujeres que decidan proseguir el embarazo, a pesar del riesgo conocido de la hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo. Por último, dado que no hay datos sobre los efectos del epoprostenol sobre la fertilidad en seres humanos, se añadió esta información al RCP, junto con los datos obtenidos de los estudios reproductivos en animales, los cuales han demostrado la falta de efectos sobre la fertilidad.

##### **Sección 4.8 – Reacciones adversas**

Los cambios propuestos en la sección 4.8 se basaron principalmente en el perfil de seguridad básico (PSB) acordado en 2009 durante el procedimiento de división del trabajo del PSUR (IE/H/PSUR/0018/001).

Dicha información ya estaba disponible en la mayor parte de los Estados miembros y, en general, fue aceptable. El CHMP solicitó cambios del redactado y aclaraciones en el listado de las RAM.

Se añadió en esta sección el efecto de la sobredosificación sobre la presión arterial.

##### **Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas**

El CHMP estuvo de acuerdo en considerar que, según las últimas directrices relativas a los RCP, debe añadirse a esta sección la información procedente de estudios clínicos, conocida desde hace tiempo, que justifique las indicaciones.

Se solicitó al TAC que evaluase todas las demás secciones de los RCP aprobados por procedimientos nacionales e indicase los cambios pertinentes en aquellos textos en los que hubiese divergencias. Además, se corrigieron errores tipográficos menores. El CHMP aceptó todos estos cambios.

#### **Etiquetado**

El etiquetado se ha actualizado de acuerdo con la última plantilla del QRD, versión 8.

#### **Prospecto**

Todos estos cambios en el RCP se correspondieron con algunos cambios en el prospecto. Tras aplicar las correcciones, se realizaron pruebas de legibilidad que se enviaron y evaluaron durante el procedimiento de arbitraje. El CHMP aprobó el redactado final del prospecto.

### **Calidad - Módulo 3**

El TAC presentó una propuesta para la armonización del módulo Calidad. Se ha presentado de forma satisfactoria la información sobre el desarrollo, fabricación y control del polvo y el disolvente para solución de infusión. Los resultados de las pruebas realizadas indican una uniformidad y regularidad satisfactorias para las características de calidad relevantes, por lo cual se espera que los productos tengan un rendimiento uniforme y satisfactorio en la práctica clínica. Basándose en la revisión de los datos, el CHMP aprobó un módulo 3 armonizado.

En resumen, a partir de la evaluación de la propuesta y las respuestas del TAC, y tras los correspondientes debates del CHMP, este aprobó la información sobre el producto armonizada para Flolan y las denominaciones asociadas. Se armonizaron en particular las indicaciones y sus correspondientes recomendaciones posológicas, las advertencias y la información sobre fertilidad, embarazo y lactancia. También se aprobó el módulo 3 armonizado. A partir de lo expuesto, el CHMP considera favorable la relación beneficio-riesgo de Flolan y las denominaciones asociadas, y determina que pueden aprobarse los documentos de información sobre el producto armonizados.

### **Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

Considerando que

- el Comité ha examinado el arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE;
- el Comité ha examinado las divergencias identificadas para Flolan y las denominaciones asociadas, en cuanto a indicaciones terapéuticas, posología, contraindicaciones y advertencias;
- el Comité ha revisado la información presentada por el TAC, procedente de estudios clínicos, datos de farmacovigilancia y artículos publicados en la literatura médica, para justificar la armonización de la información sobre el producto propuesta;
- el Comité está de acuerdo en la armonización del resumen de características del producto, el etiquetado y el prospecto, propuesta por los titulares de la autorización de comercialización;

el CHMP ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluyen en el anexo III el resumen de las características del producto y el prospecto para Flolan y las denominaciones asociadas (véase el anexo I).