

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Teaduslikud järeldused

Taustteave

Transdermaalne plaaster Durogesic sisaldab fentanüüli, mis on piperidiini derivaatide hulka kuuluv tugevatoimeline sünteetiline opioidne valuvaigisti. Arvatakse, et fentanüüli valuvaigistavat toimet vahendavad peamiselt μ -opioidretseptorid.

Transdermaalsed plaastrid on välja töötatud mitteinvasiivseks parenteraalseks raviks, et vältida esmast maksapassaaži ning saavutada ravimi pidev ühtlane vabanemine ja püsiv sisaldus plasmas. Fentanüül on väga hea rasvlahustuvusega ja tugevatoimeline aine, mille tõttu see sobib transdermaalseks manustamiseks. Turustatakse viie erineva tugevusega plaastreid: 12, 25, 50, 75 ja 100 $\mu\text{g/h}$. Turustatava plaastri väikseim tugevus on 12,5 $\mu\text{g/h}$, millele on märgitud 12 $\mu\text{g/h}$, et eristada seda annusest 125 $\mu\text{g/h}$, mis võidakse määrata, kui on vaja mitut plaastrit korraga kasutada.

Fentanüüli on intravenoosse anesteetikumina turustatud 1960. aastatest saadik. Transdermaalne plaaster Durogesic (fentanüül) on riiklikult registreeritud Euroopa Majanduspiirkonna (EMP) järgmises 24 riigis: Austria, Belgia, Hispaania, Horvaatia, Iirimaa, Island, Itaalia, Kreeka, Küpros, Luksemburg, Madalmaad, Malta, Norra, Poola, Portugal, Prantsusmaa, Rootsi, Saksamaa, Sloveenia, Soome, Taani, Tšehhi Vabariik, Ungari ja Ühendkuningriik.

Et liikmesriigid olid Durogesicu ja sarnaste nimetuste müügiloo kohta vastu võtnud erinevaid otsuseid, tegi Euroopa Komisjon Euroopa Ravimiametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 alusel ametliku esildise eesmärgiga tuvastada lahknevused liikmesriikides heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja ühtlustada need kogu Euroopa Liidus.

Menetlus hõlmab ainult Durogesicu transdermaalseid plaastreid.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.1 – Näidustused

Valu raviks ettenähtud ravimpreparaatide kliinilise arenduse Euroopa Ravimiameti juhiste (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) ja vähivalu leevendamise Maailma Terviseorganisatsiooni juhiste järgi saab valu liigitada tugevuse alusel nõrgaks, mõõdukaks ja tugevaks. Kuna terminil „ravile allumatu valu” puudub kohane määratlus, asendati see terminiga „tugev”, mis hõlmab ka terminit „ravile allumatu”.

Durogesicu efektiivsust on tõestatud kuues mittemaliigse valuga täiskasvanutel tehtud uuringus, neist viis olid avatud uuringud ja kolm võrdlusrühmata. Uuringus osalenutel ($n = 1667$) oli krooniline alaseljavalu, osteoartriit või reumatoidartriit või täpsustamata valu. Uuringud kestsid 28 päevast 13 kuuni.

Suurest andmebaasist nähtub, et fentanüüliplaastrite kasutamine nii maliigse kui ka mittemaliigse tugeva valu korral on hästi tõendatud (nt raskete põletuste või traumajärgsete vigastustega patsientidel). Seepärast toetas inimravimite komitee müügiloo hoidja ettepanekut muuta näidustuste sõnastus üldisemaks ning mitte eristada vähiga seotud ja mitteseotud valu. Ravi eeldatava ajalise kestusena on märgitud üksnes tugeva kroonilise valu kestav ja pikaajaline ravi opioididega.

Lapsed

Nagu on 2007. aasta oktoobris avalikus hindamisaruandes pediaatriliste andmete osas märgitud, on kavandatavas ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes ja ka enamikus ravimi omaduste kokkuvõtetes lõigus 4.1 nimetatud näidustuste hulgas tugeva kroonilise valu pikaajaline ravi opioidravi saavatel lastel

alates 2. eluaastast. Soovitatud sõnastus on koostatud kliinilistes uuringutes hinnatud rühmade ühtlustamiseks ning täiskasvanute ja laste näidustuste ühtsuse säilitamiseks.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Ohutuskaalutlustel on sellesse alalõiku lisatud tekst, et kasutada tuleb väikseimat toimivat annust. Lõigus 4.2 olev teave on osaliselt esitatud kuni kolmes tabelis ning need on mõeldud ümberarvutamiseks ainult teistelt opioididelt Durogesicule üleminekul ja mitte vastupidi.

Tabel 1. Ekvianalgeetilise efektiivsuse ümberarvutamine Erinevuste tõttu erinevate opioidanalgeetikumide suhtelises toimetugevuses on eri ravimite ekvianalgeetiliste annuste leidmiseks vaja juhiseid. Inimravimite komitee soovil lihtsustati esialgu väljapakutud tabelit 1, kus on juba antud ravimi konversioonikoefitsiendid suukaudsele morfiinile, eesmärgiga vähendada arvutusvigade riski üleminekul teistelt opioididelt suukaudsele morfiinile tänu vähemale arvutamisele.

Tabel 2. Koostatud täiskasvanud patsientidele, kes vajavad opioidide vahelduvat kasutamist või teiselt opioidi raviskeemilt üleminekut (üleminekul suukaudselt morfiinilt transdermaalsele fentanüülile on konverteerimise määr ligikaudu võrdne suhtega 150 : 1).

Tabel 3. 1996. aastal esitasid Donner jt üleminekuks suukaudselt morfiinilt fentanüüli transdermaalsele ravisüsteemile alternatiivse ümberarvutustabeli, mis põhineb morfiini prolungeeritud vabastavaid (SR) stabiilseid ravirežiime taluvatel patsientidel läbi viidud fentanüüli transdermaalse ravisüsteemi kliinilise uuringu andmetel. (1996)¹.

Patsiendid, kes ei ole varem opioide kasutanud

Kuigi kliinilisi kogemusi Durogesicu kasutamise kohta patsientidel, kes ei ole varem opioide kasutanud, on piiratud hulgal ja üldiselt ei ole neil patsientidel transdermaalne manustamistee soovitatav, leiab müügiloo hoidja, et kliinilistes erandolukordades, kui ravi alustamist suukaudsete opioididega ei peeta kohaseks, võib kaaluda 12 µg/h fentanüüliplaastri kasutamist. Sellisteks juhtudeks on hoiatusena lisatud võimalik eluohtlik hüpoventilatsioon.

Patsientide erirühmad

Eakaid või neeru- või maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja vajaduse korral annust vähendada. Võib olla juhiseid, kui eakatel või neeru- või maksakahjustusega patsientidel, kes ei ole varem opioide kasutanud, on opioidravi alustamine transdermaalse ravimvormiga vajalik ja kohane (nt neelamisraskuste korral). Neil juhtudel peab ravist saadav kasu olema suurem kui riskid (kesknärvisüsteemi pidurdus ja hingamise pärssimine).

Lapsed

16aastaste ja vanemate laste puhul järgitakse täiskasvanute annuseid ning 2–16-aastaste laste jaoks on morfiini suukaudse ööpäevase annuse alusel toodud tabel soovitatavate Durogesicu annustega lastele.

▪ Annuse tiitrimine ja säilitusravi

Kuna farmakokineetilisi andmeid plaastrite 48 tunni järel vahetamise ohutuse kohta ei ole, ei soovita müügiloo hoidja lühemat kui 72tunnist annustamisintervalli. Kui vahetada plaastrit enne 72 tunni möödumist, võib fentanüüli kontsentratsioon seerumis suureneda ja see võib suurendada kõrvalnähtude riski. Müügiloo hoidja on selgitanud, et plaastrit võib 48 tunni pärast vahetada ainult esmakordsel paigaldamisel, kui analgeetiline toime ei ole piisav. Peale selle on plaastri varasem vahetamine soovitatav

¹ Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. (1996). Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. Pain. 1996; 64(3): 527-534.

juhul, kui see ei ole korralikult kinnitunud. Sel juhul on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida ravimisisalduse suurenemise suhtes seerumis.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse on lisatud vastunäidustused, mis puudutavad olulist hingamise pärssimist, ülitundlikkust toimeaine või mõne abiaine suhtes ja kasutamist ägeda või operatsioonijärgse valu raviks.

Lõik 4.4 – Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Muudeti lõike „Varasema opiaatide kasutamise kogemusest patsiendid ja opiaate mittetaluvad patsiendid”, „Palavik / välispidine soojendamine” ja kustutati hoiatused asendatavuse kohta, sest fentanüüliplaastrite edasimüümisel on vaja järgida kohalikke juhiseid, mis võivad liikmesriigiti erineda.

Muud lõiku 4.4 lisatud hoiatused on kroonilised kopsuhaigused, ravimisõltuvus ja võimalik kuritarvitamine, kesknärvisüsteemi häired, sealhulgas koljusisese rõhu tõus, südamehaigused, hüpotensioon, maksakahjustus, neerukahjustus, hingamise pärssimine, serotoniinisündroom, juhuslik kokkupuude ravimiga plaastri kleepumise tõttu, kasutamine eakatel patsientidel, seedetrakt, lapsed, imetamine ja *myasthenia gravis*’ega patsiendid. Neerukahjustusega patsientide jaoks on lisatud hoiatus vajaduse kohta jälgida neid hoolikalt fentanüüli mürgistusnähtude võimaliku tekke suhtes (ja vajaduse korral annust vähendada), sest selles patsiendirühmas ei ole fentanüüli farmakokineetikat hinnatud.

Mis puutub koostoimetesse CYP3A4 inhibiitoritega, kuigi nende samaaegne kasutamine Durogesicuga ei ole soovitatav, siis juhtudel, kui kasu ületab kõrvalnähtude suurenenud riski, on enamikul juhtudel peetud piisavaks kahepäevast väljauhtmisperioodi enne esimese Durogesicu plaastri asetamist. Lisatud on hoiatus, et pika poolväärtusajaga CYP3A4 inhibiitorite (nt amiodaroon) või ajast sõltuvate või mehhanismi tõttu CYP3A4 inhibiitorite (nt erütromütsiin, nikardipiin, idelalisiib, ritonaviir) korral on vajalik pikem aeg ning et enne esimese Durogesicu plaastri asetamist tuleb CYP3A4 inhibiitorite ravimi omaduste kokkuvõtet lugeda nende poolväärtusaja ja inhibiitoriva toime kestuse kohta.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamikaga seotud arvatavaid koostoimeid toetasid ka 2010. ja 2015. aasta tööjaotusega perioodilised ohutusaruanded. Need on farmakodünaamikaga seotud koostoimed tsentraalselt toimivate ravimite ja alkoholi, monoamiini oksüdaasi inhibiitorite ja serotonergiliste ravimitega ning segatud opioidi agonistide/antagonistide samaaegne kasutamine ja farmakokineetikaga seotud koostoimed CYP3A4 inhibiitorite ning CYP3A4 indutseerijate farmakokineetikaga seotud koostoimed.

Lõik 4.6 – Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kuna on teada, et fentanüül läbib inimese platsenta ja võimalik risk inimesele ei ole teada, on lisatud hoiatus, et Durogesicut ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud selge vajaduse korral. Inimravimite komitee toetas väljapakutud sõnastust imetamise / rinnaga toitmise kohta, mis oli fentanüüli sisaldavate transdermaalsete plaastrite kohta kokku lepitud kahel eelmisel tööjaotusega perioodilise ohutusaruande menetlusel. Alalõigu „Fertiilsus” sõnastust on parandatud, et tagada järjepidevus erinevate fentanüüli sisaldavate ravimipreparaatide teabes.

Lõik 4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Selle lõigu sõnastuses on tööjaotusega perioodilise ohutusaruande (2010) alusel tehtud muudatus, et Durogesic võib kahjustada vaimseid ja/või füüsilisi võimeid, mis on vajalikud potentsiaalselt ohtlike ülesannete täitmiseks, nagu autojuhtimine või masinatega töötamine.

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Müügiloa hoidja on selles lõigus teinud 11 kliinilise uuringu (kus osales kokku 1854 täiskasvanut ja last) ohutuse koondandmete alusel kokkuvõtte kõige sagedamini teatatud kõrvalnähtudest. Ohutuse koondandmete alusel koostatud sagedamini teatatud kõrvalnähtude kavandatav loetelu kiideti parema loetavuse huvides tehtud väikeste parandustega heaks.

Tehti ettepanek koostada kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsetest andmetest pärinevate kõrvalnähtude tabel nii laste kui ka täiskasvanute kohta kooskõlas praeguse keskse ohutusprofiili kõrvalnähtude tabeliga. Kuna laste ja täiskasvanute ohutusprofiilides ei olnud suuri erinevusi, kiideti heaks müügiloa hoidja otsus eraldi tabelit mitte lisada. Ravimi omaduste kokkuvõtetes esinenud suuremad erinevused individuaalsete kõrvalnähtude esinemissageduses arutati läbi ja likvideeriti.

Taluvust ja sõltuvust, opioidi võõrutussümptomeid ja neonataalset võõrutussündroomi käsitlev sõnastus järgib täpselt keskses ohutusprofiilis sisalduvat sõnastust ning see kiideti heaks. Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4 ja 4.5 on lisatud tekst serotoniinisündroomi võimaliku riski kohta, samuti on ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 täiendatud lausega, et fentanüüli sisaldavate ravimite manustamisel koos tugeva serotonergilise toimega ravimpreparaatidega on teatatud serotoniinisündroomi juhtudest.

Lõik 4.9 – Üleannustamine

Opioidi, näiteks fentanüüli üleannustamine võib perifeerse vasodilatatsiooni tõttu põhjustada püsivat hüpotensiooni. Naloksoon avaldab vasodilatatsioonile efektiivset vastutoimet. Kui pärast naloksiooni manustamist hüpotensioon püsib, on soovitatav kaaluda tavapärast hüpovoleemia ravi, sealhulgas vedelikravi.

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Sellesse lõiku on lisatud kõigi lastel tehtud farmakodünaamiliste või efektiivsusuuringute tulemused ja lapspatsientide arv on kooskõlas teiste ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudega. Operatsioonijärgse valu näidustusel opioidravi varem mittesaanud patsientide uuringute teavet ei ole säilitatud, sest see ei ole Durogesicu näidustus.

Lõik 5.2 – Farmakokineetilised omadused

Alalõikudes „Imendumine”, „Jaotumine”, „Biotransformatsioon” ja „Eritumine” sisalduv tekst on heaks kiidetud. Uus alapealkiri lineaarsuse/mittelineaarsuse kohta on õigustatud, sest on olemas piisavalt andmeid, ka see kiideti heaks. Andmetel põhinev tekst lõigus „Eirühmad” on õigustatud ja kiideti mõnede parandustega heaks.

Lõik 5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Selle alalõigu sõnastust on parandatud olemasoleva teabe alusel, et tagada järjepidevus erinevate fentanüüli sisaldavate ravimpreparaatide teabes.

Pakendi infoleht

Pakendi infolehte on ühtlustatud, arvestades kõiki muudatusi ravimi omaduste kokkuvõttes, mis on asjakohased pakendi infolehes kajastamiseks.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Võttes arvesse, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast ametlikku esildist ravimpreparaadi Durogesic transdermaalsete plaastrite kohta;
- komitee arutas Durogesicu ja sarnaste nimetuste kohta tehtud teatistes tuvastatud lahknevusi, samuti ravimi omaduste kokkuvõtte ülejäänud lõike, märgistust ja pakendi infolehte;
- komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud kavandatavat ravimiteabe ühtlustamist toetavate andmete terviklikkuse;
- komitee leppis kokku Durogesicu ja sarnaste nimetuste ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes, märgistuses ja pakendi infolehes;

soovitas inimravimite komitee muuta Durogesicu ja sarnaste nimetuste müügilubade tingimusi, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

Seega järeldas inimravimite komitee, et Durogesicu ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.