

LIITE II
TIETEELLISET PÄÄTELMÄT

Tieteelliset päätelmät

Taustatietoa

Durogesic-depotlaastarit sisältävät fentanyyliä, joka on voimakas synteettinen piperidiinijohdannaisiin kuuluva opioidikipulääke. Fentanyylin kipua lievittävän vaikutuksen oletetaan välittyvän pääasiassa μ -opioidireseptorien kautta.

Depotlaastarit kehitettiin ei-invasiiviseksi parenteraaliseksi hoitovaihtoehdoksi, ja tavoitteena oli välttää alkureitin mekanismi ja saavuttaa tasainen vapautumis- ja plasmapitoisuus. Fentanyyli on erittäin rasvaliukoinen ja potentti aine, minkä vuoksi se sopii transdermaaliseen antoon. Laastarista on saatavana viisi eri vahvuutta: 12, 25, 50, 75 ja 100 $\mu\text{g/h}$. Pieniannoksisimman saatavilla olevan laastarin vahvuus on 12,5 $\mu\text{g/h}$. Sen merkintätapa on kuitenkin 12 $\mu\text{g/h}$, jotta se erotettaisiin 125 $\mu\text{g/h}$ -vahvuudesta, joka voidaan määrätä käyttämällä useita laastareita.

Fentanyyliä on ollut markkinoilla laskimoon annettavana kipulääkkeenä 1960-luvulta alkaen. Durogesic (fentanyyli) -depotlaastarit on hyväksytty kansallisesti seuraavissa Euroopan talousalueen 24 maassa: Alankomaat, Belgia, Espanja, Irlanti, Islanti, Italia, Itävalta, Kreikka, Kroatia, Kypros, Luxemburg, Malta, Norja, Portugali, Puola, Ranska, Ruotsi, Saksa, Slovenia, Suomi, Tanska, Tšekki, Unkari ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Koska jäsenvaltioissa on tehty erilaisia kansallisia päätöksiä Durogesicin ja sen muiden kauppanimien hyväksynnästä, Euroopan komissio ilmoitti Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen virallisen lausuntomenettelyn aloittamisesta, jotta edellä mainitun valmisteen kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen erot voitaisiin poistaa ja jotta valmisteyhteenvedot voitaisiin siten yhtenäistää Euroopan unionissa.

Tässä menettelyssä käsitellään vain Durogesic-depotlaastareita.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Euroopan lääkeviraston kivun hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kliinistä kehittämistä koskevien ohjeiden (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) ja WHO:n syöpäkivun lievittämistä koskevien ohjeiden mukaan kivun intensiteetti voidaan luokitella lieväksi, kohtalaiseksi ja vaikeaksi. Koska käsitettä ”itse pintainen kipu” ei ole määritelty kunnolla, se on korvattu sanalla ”vaikea”, joka sisältää myös ”itse pintainen”-käsitteen merkityksen.

Durogesicin teho on osoitettu kuudessa tutkimuksessa, joihin osallistui muusta kuin pahanlaatuisesta sairaudesta johtuvasta kivusta kärsiviä aikuisia. Tutkimuksista viisi oli avoimia, ja kolmessa ei ollut vertailuryhmää. Tutkimuspotilailla (N=1 667) oli kroonista alaselkäkipua, nivelrikkoa tai nivelreumaa tai selittämättömästä syystä johtuvaa kipua. Tutkimukset kestivät 28 päivästä 13 kuukauteen.

Laajan tietokannan mukaan fentanyylilaastareiden käyttö on hyvin vakiintunutta sekä pahanlaatuisista sairauksista että muista kuin niistä johtuvissa vaikeissa kiputiloissa (esimerkiksi vakavien palovammojen tai posttraumaattisen vamman yhteydessä). Näin ollen lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen laajasta ja yleisestä käyttöaiheista koskevasta sanamuodosta, jossa ei erotella syöpäkipua ja muuta kuin syöpäkipua täsmällisesti. Käyttö rajataan vaikean kroonisen kivun jatkuvaan ja pitkäaikaiseen opioidihoitoon.

Pediatriset käyttöaiheet

Lapsipotilaita koskevan julkisen arviointiraportin (lokakuu 2007) mukaan vaikean opioidihoitoa saavien, vähintään 2-vuotiaiden lasten kroonisen kivun pitkäaikainen hoito on aiheenmukaista yhtenäistetyin valmisteyhteenvedoehdotuksen kohdassa 4.1, ja se sisältyy myös useimpiin muihin valmisteyhteenvedoihin. Ehdotettu sanamuoto on laadittu siksi, että kliinisissä tutkimuksissa arvioidut potilasryhmät voidaan yhdistää ja että aikuisten ja lasten käyttöaiheet voidaan yhdistää.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Turvallisuussyistä tähän alakohtaan on lisätty teksti, jonka mukaan on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Kohdassa 4.2 olevat tiedot esitetään osin kolmessa taulukossa, ja niitä tulee käyttää vain, kun lääkitys vaihdetaan muista opioideista Durogesiciin mutta ei toisin päin:

Taulukko 1 – Ekvianalgeettinen vahvuuden muuntaminen: Koska eri opioidikipulääkkeiden suhteellisessa vahvuudessa on eroja, tarvitaan ohjeita siitä, miten eri lääkkeiden ekvianalgeettiset annokset määritetään. Taulukkoa 1 koskevaa alkuperäistä ehdotusta yksinkertaistettiin lääkevalmistekomitean pyynnöstä: taulukko sisältää nyt muuntokertoimet, joita on sovellettava vaihdettaessa lääkettä suun kautta otettavaan morfiiniin. Tämän tarkoituksena on vähentää virheiden riskiä muunnettaessa annosta, kun muista opioideista vaihdetaan suun kautta otettavaan morfiiniin, koska laskettavaa on vähemmän.

Taulukko 2: Tämä taulukko koskee aikuispotilaita, joiden osalta on tarpeen kierrättää eri opioidihoitoja tai tehdä niiden välisiä muunnoksia (vaihdettaessa suun kautta otettavasta morfiinista transdermaaliseen fentanylivalmisteseen muuntosuhde on noin 150:1).

Taulukko 3: Donnerin ja muiden (1996) ehdottama vaihtoehtoinen muuntotaulukko vaihdettaessa suun kautta otettavasta morfiinista transdermaaliseen fentanylivalmisteseen; taulukko perustuu tietoihin, jotka saatiin transdermaalista fentanylivalmistetta käsitelleestä kliinisestä tutkimuksesta, jossa potilaat sietivät vakaita annoksia hitaasti vapautuvaa morfiinia (1996)¹.

Potilaat, joita ei ole hoidettu opioideilla aikaisemmin

Vaikka kliinistä kokemusta Durogesicin käytöstä potilailla, joita ei ole hoidettu opioideilla aikaisemmin, on niukasti ja vaikka transdermaalista antoreittiä ei yleensä suositella potilaille, joita ei ole hoidettu opioideilla aikaisemmin, myyntiluvan haltija katsoo, että poikkeuksellisissa kliinisissä olosuhteissa fentanylilaastaria, jonka vahvuus on 12 µg/h, voidaan harkita, jos suun kautta otettavan opioidihoidon aloittamista ei pidetä tarkoituksenmukaisena. Näiden tapausten osalta valmistetietoihin on lisätty varoitus mahdollisesti hengenvaarallisesta hypoventilaatiosta.

Eriyspotilasryhmät

Iäkkäitä potilaita tai munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tiiviisti, ja annosta on tarvittaessa pienennettävä. Iäkkäillä potilailla tai munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita ei ole hoidettu opioideilla aikaisemmin, voi kuitenkin tulla tilanteita, joissa opioidihoidon aloittaminen transdermaalilla valmisteella on tarpeen ja asianmukaista (esimerkiksi nielemisvaikeuksien yhteydessä). Näissä tapauksissa hoidon hyötyjen on ylitettävä riskit (keskushermostolama ja hengityslama).

Pediatriset potilaat

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.

Vähintään 16-vuotiailla lapsilla käytetään aikuisten annostusta, ja 2–16-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on laadittu Durogesicin suositeltua annostusta lapsipotilailla koskeva taulukko, joka perustuu suun kautta otettavaan päivittäiseen morfiiniannokseen.

- Annoksen titraus ja ylläpitohoito

Koska saatavilla ei ole farmakokineettisiä tietoja, joiden mukaan laastareiden vaihtaminen 48 tunnin välein olisi turvallista, myyntiluvan haltijan suosittelema annostusväli on vähintään 72 tuntia. Jos laastari vaihdetaan ennen kuin 72 tuntia on kulunut, fentanylin seerumipitoisuus saattaa lisääntyä, jolloin myös haittapahtumien riski voi suurentua. Myyntiluvan haltija on selventänyt, että laastari voidaan vaihtaa 48 tunnin kuluttua vain, kun sitä käytetään ensimmäistä kertaa, jos kivunlievitys on riittämätöntä. Lisäksi laastarin ennenaikainen vaihtaminen on aiheenmukaista vain niissä harvoissa tapauksissa, kun laastari ei kiinnity kunnolla. Tällöin suositellaan, että potilasta seurataan tiiviisti suurenevan seerumipitoisuuden varalta.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon on lisätty vasta-aiheita, jotka liittyvät vaikeaan hengityslamaan, yliherkkyyteen vaikuttavalle aineelle tai muille lääkkeen sisältämille aineille sekä käyttöön akuutin tai leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muutoksia tehtiin seuraaviin kohtiin: lääkkeen käyttö potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu opioideilla tai jotka eivät siedä niitä, sekä lääkkeen käyttö kuumeen aikana tai ulkoista lämpöhoitoa käytettäessä. Lääkkeiden vaihdettavuutta koskevat varoitukset on poistettu, koska fentanyylilaastareiden jakelussa on noudatettava paikallisia ohjeita, jotka voivat vaihdella jäsenvaltioiden välillä.

Muut kohtaan 4.4 lisätyt varoitukset ovat seuraavat: krooninen keuhkosairaus, lääkeriippuvuus ja väärinkäytön mahdollisuus, kohonnut keskushermoston ja kallonsisäinen paine, sydänsairaus, hypotensio, maksan vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, hengityslama, serotoniinireyhtymä, vahingossa altistuminen laastarin toiselle ihmiselle siirron vuoksi, käyttö iäkkäillä potilailla, maha-suolikanavan sairaudet, lapsipotilaat, imetys ja myastenia gravista sairastavat potilaat. Tekstiin on lisätty munuaisten vajaatoimintapotilaita koskeva varoitus, jonka mukaan näitä potilaita on seurattava huolellisesti fentanylin aiheuttaman myrkyllisyyden merkkien varalta (ja annosta on tarvittaessa pienennettävä), koska fentanylin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu tässä potilasryhmässä.

CYP3A4:n estäjiin liittyvän yhteisvaikutuksen osalta – vaikka niiden samanaikaista käyttöä Durogesicin kanssa ei suositella – niissä tapauksissa, kun hyödyt ylittävät haittavaikutusten suurentuneen riskin, kahden päivän wash out -jaksoa ennen ensimmäisen Durogesic-laastarin laittamista pidettiin useimmissa tapauksissa riittävänä. Tekstiin on kuitenkin lisätty varoitus siitä, että wash out -jakson on oltava pidempi, mikäli on käytetty sellaisia CYP3A4:n estäjiä, joiden puoliintumisaika on pitkä (kuten amiodaroni) tai joiden vaikutus perustuu aikaan tai mekanismiin (kuten erytromysiini, nikardipiini, idelalisibi, ritonaviiri). Lisäksi CYP3A4:n estäjän puoliintumisaika ja estovaikutuksen kesto on varmistettava valmistetiedoista ennen ensimmäisen Durogesic-laastarin laittamista.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynamiikkaan liittyviä yhteisvaikutuksia koskevat ehdotukset hyväksyttiin määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin liittyvissä yhteistyömenettelyissä vuosina 2010 ja 2015. Ehdotukset ovat seuraavat: farmakodynamiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset keskushermostoon vaikuttavien

lääkevalmisteiden ja alkoholin, monoamiinioksidaasin estäjien ja serotoninerigisten lääkkeiden kanssa sekä samanaikainen käyttö sekamuotoisten opioidiagonistien/-antagonistien kanssa ja farmakokinetiikkaan liittyvät yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien ja CYP3A4:n indusoidijien kanssa.

Kohta 4.6: Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Koska fentanyyliin tiedetään kulkeutuvan istukan läpi ihmisen raskaudessa ja koska mahdollista ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei tunneta, tekstiin on lisätty varoitus siitä, ettei Durogesic tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen. Maidoneritystä/rintaruokintaa koskeva sanamuoto oli hyväksytty fentanyyliä sisältävien depotlaastareiden osalta kahdessa aikaisemmassa määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin liittyvissä yhteistyömenettelyissä, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi sen. Hedelmällisyys-alakohdan sanamuotoa on muutettu, jotta varmistetaan yhtenäisyys fentanyyliä sisältävien eri lääkevalmisteiden välillä.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämän kohdan sanamuotoa on muutettu määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin liittyvässä yhteistyömenettelyssä (2010) sovitun mukaisesti näin: Durogesic saattaa heikentää mahdollisesti vaarallisissa tehtävissä, kuten ajamisessa tai koneiden käyttämisessä, tarvittavaa henkistä ja/tai fyysistä toimintakykyä.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Myyntiluvan haltija on koonnut tähän kohtaan yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset 11 kliinisestä tutkimuksesta saatujen yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 1 854 aikuis- ja lapsipotilasta. Yhdistettyihin turvallisuustietoihin perustuvaa ehdotusta yleisimmin ilmoitettujen haittavaikutusten luettelosta pidettiin hyväksyttävänä; siihen tehtiin vain pieni muutos luettavuuden parantamiseksi.

Myyntiluvan haltija oli laatinut ehdotuksen taulukosta, joka sisälsi klinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin perustuvat haittavaikutukset sekä aikuis- että lapsipotilaiden osalta. Taulukko on keskeisessä turvallisuusprofiilissa olevan haittavaikutustaulukon mukainen. Koska aikuis- ja lapsipotilaiden turvallisuusprofiileissa ei ollut suuria eroja, myyntiluvan haltijan päätöstä siitä, ettei tekstiin lisätä erillistä taulukkoa, pidettiin hyväksyttävänä. Valmisteyhteenvedoissa olleista suurimmista eroista yksittäisten haittavaikutusten ilmoitetussa yleisyydessä keskusteltiin, ja ne saatiin ratkaistua.

Toleranssia ja riippuvuutta, opioidien vieroitusoireita ja vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää koskevat sanamuodot ovat täsmälleen keskeisen turvallisuusprofiilin sanamuodon mukaisia, ja niitä pidetään siksi hyväksyttävinä. Koska yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.5 on lisätty maininta mahdollisesta serotoniinioireyhtymän riskistä, myös yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon kohtaa 4.8 on päivitetty lisäämällä siihen maininta, että serotoniinioireyhtymätapauksia on ilmoitettu silloin, kun fentanyyliä sisältäviä valmisteita on annettu yhtä aikaa voimakkaiden serotoninerigisten lääkevalmisteiden kanssa.

Kohta 4.9: Yliannostus

Opioidien, kuten fentanyyliin, yliannostus voi johtaa jatkuvaan hypotensioon, joka johtuu perifeerisestä vasodilataatiosta. Vasodilataatio korjaantuu tehokkaasti naloksonilla. Jos hypotensiota esiintyy vielä naloksonin antamisen jälkeen, suositellaan harkittavaksi hypovolemian vakiohoitoa ja nesteytystä.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Kaikkien lapsilla tehtyjen farmakodynaamisten tutkimusten tai tehokkuustutkimusten tulokset on lisätty tähän kohtaan, ja lapsipotilaiden lukumäärä on yhtenäistetty muiden yhtenäistetyin valmisteyhteenvedon kohtien kanssa. Sen sijaan tietoa tutkimuksista, jotka on tehty leikkauksenjälkeinen kipu -käyttöaiheesta potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu opioideilla, ei ole lisätty, koska se ei kuulu Durogesicin käyttöaiheisiin.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Alakohtiin imeytyminen, jakautuminen, biotransformaatio ja erittyminen kuuluvia tekstejä pidettiin hyväksyttävänä. Lineaarisuutta/ei-lineaarisuutta koskevaa uutta alaotsikkoa pidettiin asianmukaisten tietojen perusteella asianmukaisena, ja myös se katsottiin voitavan hyväksyä. Erityispotilasryhmien osalta tietoihin pohjautuva teksti on perusteltu, ja sitä pidettiin hyväksyttävänä muutamien muutoksien.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämän alakohdan sanamuotoa on muutettu saatavilla olevien tietojen mukaisesti, jotta varmistetaan yhdenmukaisuus fentanylä sisältävien eri lääkevalmisteiden välillä.

Pakkausseloste

Pakkausseloste on yhtenäistetty, ja siinä on otettu huomioon kaikki ne valmisteyhteenvedon muutokset, joilla on merkitystä pakkausselosteen kannalta.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti Durogesic-depotlaastareita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesti.
- Komitea tarkasteli Durogesicia ja muita kauppanimiä koskevassa ilmoituksessa yksilöityjä eroja sekä valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muita kohtia.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut valmistetietojen ehdotettua yhtenäistämistä varten.
- Komitea hyväksyi Durogesicin ja muiden kauppanimien valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteen, jotka oli yhtenäistetty.

Lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Durogesicia ja muita kauppanimiä koskevassa liitteessä III.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Durogesicin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä hyväksytyt muutokset.