

PRILOG II.
ZNANSTVENI ZAKLJUČCI

Znanstveni zaključci

Osnovne informacije

Transdermalni flaster Durogesic sadrži fentanil, potentan sintetski opioidni analgetik koji pripada skupini derivata piperidina. Smatra se da se analgetsko djelovanje fentanila uglavnom provodi putem opioidnih μ -receptora.

Transdermalni flasteri razvijeni su kao mogućnost neinvazivnog parenteralnog liječenja kako bi se izbjegao učinak prvog prolaza i postiglo konstantno otpuštanje i razine u plazmi. Fentanil odlikuju visoka topljivost u mastima i potentnost, što ga čini pogodnim za transdermalnu primjenu. Dostupno je pet različitih jačina flastera: 12, 25, 50, 75 i 100 $\mu\text{g/h}$. Najniža dostupna jačina flastera jest 12,5 $\mu\text{g/h}$ koja se označava kao 12 $\mu\text{g/h}$ radi razlikovanja od doze od 125 $\mu\text{g/h}$ za koju se može propisati korištenje nekoliko flastera.

Fentanil je dostupan na tržištu kao intravenski anestetik od 1960-ih godina. Transdermalni flasteri Durogesic koji sadrže fentanil registrirani su na nacionalnoj razini u sljedeće 24 države Europskog gospodarskog prostora: Austriji, Belgiji, Cipru, Češkoj Republici, Danskoj, Finskoj, Francuskoj, Grčkoj, Hrvatskoj, Irskoj, Islandu, Italiji, Luksemburgu, Mađarskoj, Malti, Nizozemskoj, Norveškoj, Njemačkoj, Poljskoj, Portugalu, Sloveniji, Španjolskoj, Švedskoj i Ujedinjenoj Kraljevini.

Zbog različitih odluka na nacionalnoj razini koje su donijele države članice u pogledu odobrenja za Durogesic i povezane nazive Europska je komisija obavijestila Europsku agenciju za lijekove o pokretanju službenog postupka upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uskladile razlike među odobrenim sažecima opisa svojstava lijeka za navedeni lijek, a s ciljem da sažeci opisa svojstava lijeka budu usklađeni na cijelom području EU-a.

Opseg ovog postupka ograničen je na transdermalne flastere Durogesic.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Sažetak opisa svojstava lijeka

Odjeljak 4.1. – Terapijske indikacije

Prema smjernicama za klinički razvoj lijekova namijenjenih ublažavanju boli Europske agencije za lijekove (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) i smjernicama za ublažavanje karcinomske boli Svjetske zdravstvene organizacije, jačina boli može se razvrstati na blagu, umjerenu i jaku. S obzirom na to da pojam „intraktabilna bol” nije prikladno definiran, on je zamijenjen pojmom „jaka” koji obuhvaća pojam „intraktabilna”.

Djelotvornost flastera Durogesic dokazana je u šest ispitivanja u odraslih s nemalignom boli, od kojih su pet bila otvorena ispitivanja, a tri nisu imala usporednu skupinu. U ispitivanja su bili uključeni ispitanici (N=1667) s kroničnom boli u donjem dijelu leđa, osteoartritisom ili reumatoidnim artritisom ili ispitanici u kojih se izvor boli nije mogao odrediti. Ispitivanja su trajala u razdoblju od 28 dana do 13 mjeseci.

Uporaba flastera s fentanilom ušla je u praksu u medicini, što je vidljivo u velikoj bazi podataka u slučajevima i malignih i jakih nemalignih bolova (npr. u slučajevima kao što su jako peckanje ili posttraumatska ozljeda). Stoga je CHMP podržao prijedlog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da se upotrijebi jedinstveni tekst o širokoj indikaciji koja neće izričito razdvajati karcinomsku i nekarcinomsku bol. Očekivani vremenski tijek liječenja ograničen je na kontinuirano i dugoročno liječenje jake kronične boli opioidima.

Pedijatrijska indikacija

Kako je navedeno u javnom izvješću o procjeni pedijatrijskih podataka iz 2007., dugoročno tretiranje jake kronične boli u djece od dvije ili više godina koja primaju terapiju opioidima navedeno je u odjeljku 4.1. predloženog usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka, a također se već nalazi u većini sažetaka. Predloženi tekst sastavljen je tako da se usklade populacije proučavane u kliničkim ispitivanjima i zadrži usklađenost između indikacija za odrasle i pedijatrijske bolesnike.

Odjeljak 4.2. – Doziranje i način primjene

Iz sigurnosnih razloga, u ovaj je pododjeljak dodan tekst o tome da se treba primjenjivati najniža djelotvorna doza. Informacije u odjeljku 4.2. djelomično su prikazane u do najviše tri tablice i trebaju se koristiti samo za preračun iz drugih opioida u lijek Durogesic, ali ne i obrnuto:

Tablica 1. - Preračun ekvianalgetičke jačine: Zbog razlika u relativnoj jačini različitih opioidnih analgetika, potrebne su smjernice u vezi s ekvianalgetičkim dozama različitih lijekova. Prvotno predložena Tablica 1. pojednostavljena je na zahtjev CHMP-a, i to u dijelu u kojem su čimbenici preračuna iz lijeka u oralni morfin već navedeni, a s namjerom smanjenja rizika od pogreški u preračunu iz drugih opioida u oralni morfin zbog manje računanja.

Tablica 2.: Namijenjena za odrasle bolesnike kojima je potrebna rotacija ili preračun iz drugog načina primjene opioida (omjer za preračunavanje oralnog morfina prema transdermalnom fentanilu iznosi otprilike 150:1).

Tablica 3.: Alternativnu tablicu preračuna iz oralnog morfina u sustav terapije transdermalnim fentanilom na temelju podataka iz kliničkog ispitivanja fentanila u ispitanika koji podnose stabilno liječenje morfinom sa sporim otpuštanjem predložili su 1996. Donner i drugi. (1996.)¹.

Bolesnici koji prethodno nisu primali opioide

Iako je kliničko iskustvo s lijekom Durogesic u bolesnika koji prethodno nisu primali opioide ograničeno te iako se transdermalni način primjene uglavnom ne preporučuje u takvih bolesnika, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prepoznao je da se u iznimnim kliničkim okolnostima može razmotriti uporaba flastera s fentanilom jačine 12 µg/h u slučaju kada se započinjanje terapije oralnim opioidima ne smatra prikladnim. Za takve je slučajeve dodano upozorenje o opasnosti od hipoventilacije opasne po život.

Posebne populacije

Starije bolesnike i bolesnike s poremećajem rada bubrega ili jetre potrebno je pomno motriti i po potrebi im smanjiti doze. U starijih bolesnika koji prethodno nisu primali opioide ili bolesnika s poremećajem rada bubrega ili jetre mogu postojati slučajevi u kojima je početak liječenja opioidima transdermalnom formulacijom nužan i prikladan (npr. u slučajevima otežanog gutanja). U tim slučajevima koristi od takvog liječenja trebale bi nadmašivati rizike (depresija središnjeg živčanog sustava i respiratorna depresija).

Pedijatrijska populacija

Za djecu u dobi od 16 i više godina primjenjuju se doze za odrasle, a za djecu od dvije do 16 godina izrađena je tablica s preporučenim dozama lijeka Durogesic za pedijatrijske pacijente na temelju dnevne doze oralnog morfina.

- Titracija doze i terapija održavanja

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.

Budući da nema farmakokinetičkih podataka o sigurnosti zamjene flastera u intervalima od 48 sati, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne preporučuje intervale kraće od 72 sata. Zamjena flastera prije isteka 72 sata može prouzročiti povećane koncentracije fentanila u serumu, što bi moglo povećati rizik od nuspojava. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet pojasnio je da se samo pri prvoj primjeni flaster može zamijeniti nakon 48 sati kada analgezija nije dostatna. Osim toga, rana zamjena flastera savjetuje se samo u rijetkim slučajevima kada postoji problem s prijanjanjem flastera. U takvom slučaju preporučuje se da se bolesnika pažljivo motri u slučaju povećanih koncentracija u serumu.

Odjeljak 4.3. – Kontraindikacije

U usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka uvrštene su kontraindikacije povezane s teškom respiratornom depresijom, pretjeranom osjetljivošću na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar te s primjenom kod akutne ili postoperativne boli.

Odjeljak 4.4. - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Odjeljci su revidirani. Dijelovi o primjeni u bolesnika koji prethodno nisu primali opioide i koji ne podnose opioide te o primjeni u slučaju vrućice ili primjeni vanjskog izvora topline te upozorenja o zamjenjivosti izbrisani su jer su potrebne lokalne smjernice za distribuciju flastera s fentanilom koje se mogu razlikovati među državama članicama.

Druga upozorenja uvrštena su u odjeljak 4.4., i to: kronična plućna bolest, ovisnost o lijeku i mogućnost zlorabe, središnji živčani sustav uključujući intrakranijalni tlak, bolesti srca, hipotenzija, oštećenje jetre, oštećenje bubrega, respiratorna depresija, serotoninški sindrom, slučajna izloženost prilikom prijenosa flastera, primjena u starijih bolesnika, probavni trakt, pedijatrijska populacija, dojenje te bolesnici s mijastenijom gravis. Uključeno je upozorenje o tome da je bolesnike s oštećenjem bubrega nužno pažljivo promatrati radi praćenja mogućih znakova toksičnosti fentanila (i kako bi se po potrebi smanjila doza) jer farmakokinetička svojstva fentanila nisu ocijenjena za tu populaciju bolesnika.

U pogledu interakcije s inhibitorima CYP3A4, iako se ne preporučuje njihova istodobna primjena s lijekom Durogesic, u slučajevima u kojima koristi nadmašuju povećani rizik od nuspojava smatra se da je razdoblje čišćenja u trajanju od dva dana dovoljno prije primjene prvog flastera Durogesic. Međutim, dodano je upozorenje o tome da je potrebno više vremena za inhibitore CYP3A4 s dugim vremenom poluraspada (kao što je amiodaron) ili inhibitore CYP3A4 s vremenskim ili mehaničkim djelovanjem inhibicije (kao što su eritromicin, nikardipin, idelalisib, ritonavir) te da je potrebno proučiti informacije o lijeku za inhibitor CYP3A4 za provjeru vremena poluraspada i trajanja inhibitornog učinka prije primjene prvog flastera Durogesic.

Odjeljak 4.5. – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Predložene interakcije povezane s farmakodinamikom potvrđene su u projektu podjele zadataka za izradu periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-WS) 2010. i 2015. godine. One uključuju: farmakodinamičke interakcije s lijekovima sa središnjim djelovanjem i alkoholom, inhibitorima monoamino oksidaze, serotonergičkim lijekovima i istodobnom uporabom mješovitih opioida agonista/antagonista te farmakokinetičke interakcije s inhibitorima CYP3A4 i induktorima CYP3A4.

Odjeljak 4.6. – Plodnost, trudnoća i dojenje

S obzirom na to da je poznato da tijekom trudnoće kod ljudi može doći do prolaska fentanila u posteljicu, a potencijalni rizik za ljude nije poznat, uključeno je upozorenje o tome da se lijek Durogesic ne smije koristiti u trudnoći osim kada je to nedvojbeno neophodno. Prijedlog teksta za laktaciju/dojenje koji je za transdermalne flastere koji sadrže fentanil prihvaćen tijekom dvaju prethodnih postupaka u okviru projekta

PSUR-WS podržao je i CHMP. Tekst za pododjeljak „Plodnost” izmijenjen je kako bi se osigurala dosljednost za različite lijekove koji sadrže fentanil.

Odjeljak 4.7. – Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tekst u ovom odjeljku izmijenjen je sukladno rezultatima postupka u okviru PSUR-WS-a iz 2010. koji pokazuju da lijek Durogesic može ometati mentalne i/ili fizičke sposobnosti potrebne za izvođenje potencijalno opasnih radnji kao što su vožnja ili upravljanje strojevima.

Odjeljak 4.8. - Nuspojave

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u ovom je odjeljku sažeo najčešće zabilježene nuspojave na temelju prikupljenih podataka o sigurnosti koji su dobiveni iz 11 kliničkih ispitivanja provedenih na ukupno 1854 odrasla i pedijatrijska ispitanika. Predloženi popis najčešćih nuspojava iz prikupljenih podataka o sigurnosti smatra se prihvatljivim, uz male izmjene radi bolje čitljivosti.

Predložena je zajednička tablica nuspojava za odrasle i pedijatrijske ispitanike na osnovi podataka o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja i podataka dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet u skladu s postojećom tablicom nuspojava u završnom sigurnosnom profilu lijeka („Core Safety Profile”, CSP). S obzirom na to da nije bilo velikih razlika u sigurnosnom profilu između odraslih i pedijatrijskih ispitanika, zaključeno je da je odluka nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet o tome da se ne uključuje zasebna tablica prihvatljiva. O glavnim razlikama među sažecima opisa svojstava lijeka u vezi s dodijeljenim učestalostima za pojedinačne nuspojave provedena je rasprava i razlike su usklađene.

Tekst o toleranciji i ovisnosti, simptomima ustezanja od opioida i neonatalnom sindromu ustezanja prati točan tekst uključen u sigurnosni profil lijeka i smatra se prihvatljivim. Budući da je tekst o mogućem riziku od serotoninškog sindroma uključen u odjeljke 4.4. i 4.5. usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka, odjeljak 4.8. usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka također je nadopunjen napomenom da su zabilježeni slučajevi serotoninškog sindroma kada su proizvodi koji sadrže fentanil primjenjivani usporedo s lijekovima visoko serotonergičkog učinka.

Odjeljak 4.9. – Predoziranje

Predoziranje opioidom kao što je fentanil može dovesti do dugotrajne hipotenzije zbog periferne vazodilatacije. Vazodilatacija se učinkovito suzbija naloksonom. Ako hipotenzija potraje i nakon primjene naloksona, preporučuje se standardni medicinski postupak za tretiranje hipovolemije, uključujući unos tekućine.

Odjeljak 5.1. – Farmakodinamička svojstva

U ovaj su odjeljak uključeni rezultati svih ispitivanja farmakodinamičkog djelovanja ili učinkovitosti provedenih na pedijatrijskim bolesnicima, a broj pedijatrijskih bolesnika usklađen je s ostalim odjeljcima usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka. Informacije u vezi s ispitivanjima o indikaciji za postoperativnu bol u bolesnika koji prethodno nisu primali opioide nisu zadržane jer to nije indikacija lijeka Durogesic.

Odjeljak 5.2. – Farmakokinetička svojstva

Tekstovi za pododjeljke o apsorpciji, distribuciji, biotransformaciji i izlučivanju smatraju se prihvatljivima. Novi podnaslov o linearnosti/nelinearnosti opravdan je odgovarajućim podacima te se također smatra prihvatljivim. U pogledu „posebnih populacija”, tekst na temelju podataka opravdan je i smatra se prihvatljivim uz neke izmjene.

Odjeljak 5.3. – Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tekst ovog pododjeljka izmijenjen je u skladu s dostupnim informacijama kako bi se osigurala dosljednost za različite lijekove koji sadrže fentanil.

Uputa o lijeku

Uputa o lijeku usklađena je na način da su uzete u obzir sve izmjene sažetka opisa svojstava lijeka koje su bitne za uputu o lijeku.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da

- Odbor je razmotrio postupak upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ u pogledu transdermalnih flastera Durogesic.
- Odbor je razmotrio utvrđene različitosti u prijavi za lijek Durogesic i povezane nazive te preostale odjeljke sažetka opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku.
- Odbor je ponovno pregledao sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u korist predloženog usklađenja informacija o lijeku.
- Odbor se usuglasio oko usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku za lijek Durogesic i povezane nazive.

CHMP je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje su sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku utvrđeni u Prilogu III. za lijek Durogesic i povezane nazive.

Posljedično, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za Durogesic ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.