

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

Tudományos következtetések

Háttér-információ

A Durogesic transzdermális tapasz fentanilt tartalmaz, amely a piperidin származékok közé tartozó, erős, szintetikus opioid analgetikum. Úgy vélik, hogy a fentanil főként a μ -opioid-receptorokon keresztül fejti ki analgetikus hatását.

A transzdermális tapaszokat nem invazív parenterális kezelési lehetőségként fejlesztették ki, hogy elkerüljék a „first pass” mechanizmust, valamint állandó felszabadulást és plazmaszintet érjenek el. A fentanil magas lipidoldékonyság és erős hatás jellemzi, amelyek alkalmassá teszik a transzdermális alkalmazásra. Öt különböző hatáserősségű tapasz kapható: 12, 25, 50, 75 és 100 $\mu\text{g/h}$. A kapható legalacsonyabb tapasz-hatáserősség 12,5 $\mu\text{g/h}$, amelyet 12 $\mu\text{g/h}$ -ként jelölnek meg, hogy elkülönítsék azt a több tapasz használatával felírható 125 $\mu\text{g/h}$ dózistól.

A fentanilt az 1960-as évek óta forgalmazzák intravénás anesztetikumként. A Durogesic (fentanil) transzdermális tapaszokat nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezték az Európai Gazdasági Térség alábbi 24 országában: Ausztria, Belgium, Ciprus, Cseh Köztársaság, Dánia, Egyesült Királyság, Finnország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Horvátország, Izland, Írország, Lengyelország, Luxemburg, Magyarország, Málta, Németország, Norvégia, Olaszország, Portugália, Spanyolország, Svédország és Szlovénia.

A Durogesic és kapcsolódó nevek engedélyezése vonatkozásában a tagállamok által hozott eltérő nemzeti határozatokra tekintettel az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos betérjesztésről annak érdekében, hogy feloldják a fent említett termék vonatkozásában az engedélyezett alkalmazási előírások közötti eltéréseket, és így harmonizálják azokat az Európai Unió területén.

Az eljárás hatálya a Durogesic transzdermális tapaszra korlátozódik.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összefoglalása

Alkalmazási előírás

4.1 pont – Terápiás javallatok

Az Európai Gyógyszerügynökségnek a fájdalom kezelésére szánt gyógyszerek klinikai fejlesztéséről szóló iránymutatása (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11), valamint a WHO-nak a daganatos fájdalomcsillapításról szóló iránymutatása alapján a fájdalom súlyossága enyhe, közepes és súlyos kategóriába sorolható. Mivel a „kezelhetetlen fájdalom” kifejezést nem definiálják megfelelően, azt a „súlyos” helyettesíti, amely magában foglalja a „kezelhetetlen” kifejezést.

A Durogesic hatását hat, nem malignus fájdalomban szenvedő felnőttekkel végzett vizsgálatban igazolták, amelyek közül öt nyílt elrendezésű volt, három pedig nem tartalmazott komparátor kart. A beválasztott alanyok (N=1667) krónikus alsó háti fájdalomban, oszteoarthritisben vagy reumatoid arthritisben, illetve nem meghatározott eredetű fájdalomban szenvedtek. A vizsgálatok időtartama 28 nap és 13 hónap között mozgott.

A fentanil tapaszok alkalmazása a nagy adatbázis alapján jól megalapozott mind malignus, mind pedig súlyos, nem malignus betegségek esetén (például olyan körülmények között, mint a súlyos égés vagy a poszttraumás sérülések). Ezért a CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon javaslatát, miszerint egy általános széles indikációs szövegezést adjanak meg, amely nem differenciál kifejezetten a daganatos és nem daganatos eredetű fájdalom között. A kezelés várható időtartama a súlyos, krónikus fájdalom folyamatos és hosszú távú opioid kezelésére korlátozódik.

Gyermekgyógyászati javallat

Ahogy a 2007. októberi, gyermekgyógyászati adatokkal kapcsolatos nyilvános értékelő jelentésben vázolták, az opioid terápiában részesülő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a súlyos krónikus fájdalom hosszú távú kezelése indikált a javasolt, harmonizált alkalmazási előírás 4.1 pontjában és ez szerepel az alkalmazási előírások többségében. A javasolt szöveget úgy alakították ki, hogy illeszkedjen a klinikai vizsgálatokban értékelt populációkhoz, valamint fenntartsa az egyezést a felnőtt és gyermek páciensekre vonatkozó javallatok között.

4.2 pont - Adagolás és alkalmazás

Biztonságossági okokból kifolyólag ebbe az alpontba belefoglalták a legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazására vonatkozó szöveget. A 4.2 pontban szereplő információk részben megtalálhatók akár három táblázatban, és kizárólag arra alkalmazhatók, hogy az egyéb opioidokat Durogesic-re lehessen átváltani, és nem fordítva:

1. táblázat - *Ekvianalgetikus erősség átváltás*: A különböző opioid analgetikumok eltérő relatív erősségei miatt iránymutatásra van szükség a különböző gyógyszerek ekvianalgetikus adagjait illetően. Az eredetileg javasolt 1. táblázatot a CHMP kérésére egyszerűsítették ott, ahol a gyógyszerről az orális morfinra történő konverziós faktorokat már megadták, azzal a szándékkal, hogy a kevesebb számítás révén csökkentsék az egyéb opioidokról az orális morfinra történő átváltásnál előforduló tévedések kockázatát.

2. táblázat: Olyan felnőtt betegek számára alakították ki, akiknek egy másik opioid kezeléssel való váltogatásra, illetve arról történő átváltásra van szükségük (orális morfin - transzdermális fentanil átváltási arány körülbelül 150:1).

3. táblázat: Donner et al. (1996)¹ egy alternatív átváltási táblázatot javasolt az orális morfinról a fentanil transzdermális terápiás rendszerre (TTS), a fentanil TTS-sel olyan alanyoknál végzett klinikai vizsgálatból származó adatok alapján, akik tolerálják a nyújtott hatóanyagleadású (SR) morfinból álló, stabil kezelést.

Opioid kezelésben még nem részesült betegek

Bár az opioiddal korábban nem kezelt (opioid-naiv) betegek esetében a Durogesic-kel kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott, és általánosságban a transzdermális alkalmazási mód nem javasolt opioid-naiv betegeknél, a forgalomba hozatali engedély jogosultja elismeri, hogy kivételes körülmények között szóba jöhet a 12 µg/h fentanil tapasz, ha az orális opioidok megkezdése nem megfelelő. Ilyen esetekre beillesztettek egy figyelmeztetést az életveszélyes hipoventilláció lehetőségével kapcsolatosan.

Különleges betegcsoportok

Az idős vagy vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegeket szorosán meg kell figyelni, és szükség esetén csökkenteni kell a dózist. Opioid-naiv idős vagy vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegek esetében előfordulhatnak olyan helyzetek, amikor az opioid kezelés megkezdése egy transzdermális készítménnyel szükséges és megfelelő (például nyelési nehezítettség esetén). Ezekben az esetekben az ilyen kezelés előnyeinek meg kell haladniuk a kockázatokat (központi idegrendszeri depresszió és légzési depresszió).

Gyermekek

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.

A legalább 16 éves gyermekek a felnőtt adagolást követik, a 2-16 év közötti gyermekek esetében a napi orális morfin adagon alapuló, gyermekek számára javasolt Durogesic adagokat tartalmazó táblázatot készítették.

- Dózis titrálás és fenntartó terápia

Mivel nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai (PK) adatok a tapaszok 48 óránkénti cseréje biztonságosságának alátámasztására, a forgalomba hozatali engedély nem javasol 72 óránál rövidebb adagolási intervallumot. A tapasz 72 óránál korábbi cseréje a fentanil emelkedett szérumszintjét eredményezheti, ami fokozhatja a nemkívánatos események kockázatát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja tisztázta, hogy kizárólag az első felhelyezés esetén lehet a tapaszt 48 óra elteltével lecserélni, ha a fájdalomcsillapítás nem kielégítő. Ezenfelül a korai tapaszcsere kizárólag a tapasz tapadási problémájának ritka esetében tanácsos. Ebben az esetben a beteg szoros ellenőrzése szükséges az emelkedett szérumszint koncentrációk szempontjából.

4.3 pont – Ellenjavallatok

A súlyos légzési depresszióval, a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenységgel, valamint az akut vagy posztoperatív fájdalom esetén történő alkalmazással kapcsolatos ellenjavallatokat illesztettek be a harmonizált alkalmazási előírásba.

4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Átdolgozták ezt a pontot; törölték az opioid-naiv és opioid-intoleráns betegeknél történő alkalmazást, a láz vagy külső hőterápia esetén történő alkalmazást, valamint a felcserélhetőségre vonatkozó elővigyázatossági tanácsokat, mivel a fentanil tapaszok elosztásával kapcsolatosan a helyi iránymutatást kell követni, amely eltérhet az egyes tagállamokban.

A 4.4 pontba beillesztett egyéb figyelmeztetések a következők: krónikus tüdőbetegség, gyógyszerfüggőség és abúzus lehetősége, központi idegrendszer, beleértve a fokozott intrakraniális nyomást, szívbetegség, hipotenzió, májkárosodás, vesekárosodás, légzési depresszió, szerotonin szindróma, véletlen expozíció a tapasz átadásával, idős betegeknél történő alkalmazás, gasztrointesztinális traktus, gyermekek, szoptatás és miaszténia gravisban szenvedő betegek. Beillesztettek egy figyelmeztetést a vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozásában, miszerint körültekintő megfigyelés indokolt a fentanil toxicitás jelei szempontjából (valamint szükség esetén az adag csökkentése), mivel a fentanil farmakokinetikáját nem értékelték ebben a betegpopulációban.

A CYP3A4 inhibitorokkal való gyógyszerkölsönhatások tekintetében, bár nem javasolt az egyidejű alkalmazás a Durogesic-kel, azokban az esetekben, ahol az előnyök meghaladják a mellékhatások fokozott kockázatát, a legtöbb esetben elégségesnek tartottak egy 2 napos kimosási periódust az első Durogesic tapasz felhelyezése előtt. Ennek ellenére beillesztettek egy figyelmeztetést, miszerint több időre lenne szükség a hosszú féléletidejű CYP3A4 inhibitorok (például az amiodaron), illetve az időfüggő vagy mechanizmus-alapú gátlást kifejtő CYP3A4 inhibitorok (például eritromicin, nikardipin, idelaliszib, ritonavir) esetében, továbbá, hogy meg kell keresni a CYP3A4 inhibitor termék tájékoztatójában a féléletidőt és a gátló hatás időtartamát, mielőtt felhelyeznék az első Durogesic tapaszt.

4.5 pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A javasolt farmakodinámiával kapcsolatos gyógyszerkölsönhatásokat elfogadták a 2010. és 2015. évi PSUR munkamegosztásokban. Ezek a következők: farmakodinámiával kapcsolatos gyógyszerkölsönhatások központilag ható gyógyszerekkel és alkohollal, monoamin-oxidáz inhibitorokkal, szerotonerg gyógyszerekkel, valamint egyidejű alkalmazás kevert opioid

agonistákkal/antagonistákkal, továbbá farmakokinetikával kapcsolatos gyógyszerkölsönhatások CYP3A4 inhibitorokkal és CYP3A4 induktorokkal.

4.6 pont - Termékenység, terhesség és szoptatás

Mivel ismeretes a fentanil placentán történő átjutása humán terhességben, és az emberre vonatkozó lehetséges kockázat ismeretlen, egy elővigyázatossági tanácsot illesztettek be, miszerint a Durogesic nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha egyértelműen szükséges. A szoptatás vonatkozásában javasolt szöveget, amelyről a fentanil tartalmú transzdermális tapaszok esetében a két előző PSUR munkamegosztási eljárások során egyeztek meg, elfogadta a CHMP. A „Termékenység” alpont szövegét módosították, hogy biztosítsák a következetességet a különböző fentanil tartalmú készítmények között.

4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ennek a pontnak a szövegét módosították a PSUR munkamegosztásnak (2010) megfelelően, miszerint a Durogesic zavarhatja a potenciálisan veszélyes feladatok elvégzéséhez, például a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges mentális és/vagy fizikai képességeket.

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az összesen 1854 résztvevő felnőtt és gyermek pácienssel végzett, 11 klinikai vizsgálatból származó, összesített biztonságossági adatok alapján összefoglalta a leggyakrabban jelentett mellékhatásokat ebben a pontban. Az összesített biztonságossági adatokon alapuló, leggyakrabban jelentett mellékhatások javasolt felsorolását elfogadhatónak tartották, egy kis módosítással az olvashatóság javítása érdekében.

A biztonságossági alapprofilban szereplő, jelenlegi mellékhatás-táblázattal összhangban javasoltak egy, a klinikai vizsgálatokból és forgalomba hozatal utáni adatokból eredő mellékhatás-táblázatot együttesen a felnőtt és gyermek betegek vonatkozásában. Mivel nem álltak fenn feltűnő eltérések a biztonságossági profilban a felnőtt és a gyermek betegek között, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon döntését, hogy nem tüntet fel külön táblázatot, elfogadhatónak tartották. Az alkalmazási előírások között az egyes mellékhatásoknál megjelölt gyakoriságokkal kapcsolatos, jelentős eltéréseket megvitatták és megoldották.

A toleranciával és függőséggel, opioid elvonási tünetekkel, valamint neonatális elvonási szindrómával kapcsolatos szöveg pontosan követi a biztonságossági alapprofil, és elfogadhatónak tartották azt. Mivel a szerotonin szindróma lehetséges kockázatáról szóló szöveg szerepel a harmonizált alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 pontjaiban, a harmonizált alkalmazási előírás 4.8 pontját szintén frissítették azzal a kijelentéssel, hogy szerotonin szindróma eseteiről számoltak be, amikor a fentanil tartalmú készítményeket egyidejűleg erős szerotonerg gyógyszerekkel alkalmazták.

4.9 pont - Túladagolás

Az opioidok, például a fentanil túladagolása tartós hipotenzióhoz vezethet a perifériás vazodilatáció eredményeként. A naloxon hatékonyan visszafordítja a vazodilatációt. Amennyiben a hipotenzió a naloxon alkalmazását követően is fennmarad, hipovolémia esetén alkalmazandó standard orvosi ellátás megfontolása javasolt, ideértve a folyadékterápiát is.

5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok

A gyermekekkel végzett valamennyi farmakodinámiás vagy hatásossági vizsgálat eredményét belefoglalták ebbe a pontba, és a gyermek páciensek számát összhangba hozták a harmonizált alkalmazási előírás egyéb pontjaival. Opioid-naiv betegeknél a posztoperatív fájdalom javallatot

illetően végzett vizsgálatokkal kapcsolatos információkat nem tartották meg, mivel ez nem javallata a Durogesic-nek.

5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok

A felszívódás, eloszlás, biotranszformáció és kiürülés alpontok szövegét elfogadhatónak tartották. Az új linearitás/nem-linearitás alpontot megfelelő adatok támasztják alá, és szintén elfogadhatónak tartották. A „Különleges betegcsoportok” tekintetében az adatokon alapuló szöveg igazolt, és néhány módosítással elfogadhatónak tartották.

5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ennek az alpontnak a szövegét a rendelkezésre álló információkkal összhangban módosították, hogy biztosítsák a következetességet a különböző fentanil tartalmú gyógyszerek között.

Betegtájékoztató

Harmonizálták a betegtájékoztatót az alkalmazási előírás minden, a betegtájékoztatóra vonatkozó módosításának figyelembe vételével.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a Durogesic transzdermális tapaszra vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Durogesic és kapcsolódó nevekre vonatkozó értesítésben azonosított eltéréseket, valamint az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató egyéb pontjait.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a terméktájékoztató javasolt harmonizációját alátámasztó adatok összességét.
- A bizottság megegyezett a Durogesic és kapcsolódó nevekre vonatkozó, harmonizált alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót illetően.

A CHMP javasolta a Durogesic és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

Következésképpen a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Durogesic és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.