

II PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS

Mokslinės išvados

Bendroji informacija

Durogesic transderminiame pleistre yra fentanilio, kuris yra prie piperidino darinių priskiriamas stiprus sintetinis opioidinis analgetikas. Manoma, kad nuskausminamasis fentanilio poveikis pasireiškia daugiausia per μ opioidų receptorių.

Transderminiai pleistrai sukurti kaip galima neinvazinė parenterinio gydymo priemonė, kuri naudojama siekiant išvengti pirmojo pasažo mechanizmo ir užtikrinti nuolatinį vaisto atpalaidavimą bei pastovią vaisto koncentraciją kraujo plazmoje. Fentanilis yra gerai lipiduose tirpstanti ir stipriai veikianti medžiaga, dėl to ji tinkama vartoti per odą. Pleistras yra 5 skirtingų stiprumų: 12, 25, 50, 75 ir 100 $\mu\text{g/h}$. Pleistras, kuriame yra mažiausia vaisto dozė, yra 12,5 $\mu\text{g/h}$ stiprumo; jis pažymėtas kaip 12 $\mu\text{g/h}$ stiprumo pleistras, kad jį būtų galima atskirti nuo 125 $\mu\text{g/h}$ dozės, kurią galima paskirti pacientui išrašant iš karto kelis pleistrus.

Nuo 7-ojo dešimtmečio fentanilis platinamas kaip intraveninis anestetikas. Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, Durogesic (fentanilio) transderminiai pleistrai įregistruoti šiose 24 Europos ekonominės erdvės (EEE) šalyse: Austrijoje, Belgijoje, Kroatijoje, Kipre, Čekijoje, Danijoje, Suomijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Islandijoje, Airijoje, Italijoje, Liuksemburge, Maltoje, Nyderlanduose, Norvegijoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Slovėnijoje, Ispanijoje, Švedijoje ir Jungtinėje Karalystėje.

Atsižvelgdama į valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtus skirtingus sprendimus dėl Durogesic ir susijusių pavadinimų registracijos, Europos Komisija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsniu, Europos vaistų agentūrai pranešė apie oficialų kreipimąsi, kad būtų pašalinti pirmiau minėto preparato įregistruotų preparato charakteristikų santraukų skirtumai ir taip jos būtų suderintos visoje ES.

Ši procedūra taikoma tik Durogesic transderminiams pleistrams.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Preparato charakteristikų santrauka

4.1 skyrius – Terapinės indikacijos

Vadovaujantis EMA gairėmis dėl skausmo malšinimui skirtų vaistinių preparatų klinikinių tyrimų (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) ir PSO gairėmis dėl vėžio sukeliama skausmo mažinimo, pagal stiprumą skausmą galima skirstyti į nestiprų, vidutinio stiprumo ir stiprų skausmą. Kadangi terminas „sunkiai kontroliuojamas skausmas“ nėra tinkamai apibrėžtas, jis buvo pakeistas terminu „stiprus skausmas“, kuris apima terminą „sunkiai kontroliuojamas“.

Durogesic veiksmingumas buvo įrodytas atliekant šešis tyrimus su suaugusiaisiais, kurie juto su piktybine liga nesusijusį skausmą; penki iš šių tyrimų buvo atviri tyrimai, o atliekant 3 tyrimus, nebuvo suformuota palyginamoji atšaka. Į tyrimus įtraukti tiriamieji (N=1667) juto lėtinį skausmą apatinėje nugaros dalyje, osteoartrito arba reumatoidinio artrito sukeltą skausmą arba nespecifinės kilmės skausmą. Tyrimų trukmė buvo nuo 28 dienų iki 13 mėnesių.

Kaip matyti iš didelės duomenų bazės, fentanilio pleistrų naudojimas plačiai pripažįstamas tiek siekiant numalšinti piktybinės ligos sukeltą skausmą, tiek malšinant stiprų su piktybine liga nesusijusį skausmą (pvz., dėl stipraus nudegimo arba potrauminio sužeidimo). Todėl registruotojas pasiūlė patvirtinti bendrą plačią indikacijos formulotę, išsamiai neatskiriant vėžio ir ne vėžio sukulto

skausmo; Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) jai pritarė. Numatytas gydymo laikotarpis apima nuolatinį ir ilgalaikį stipraus lėtinio skausmo malšinimą opioidais.

Su vaikų populiacija susijusi indikacija

Kaip nurodyta 2007 m. spalio mėn. viešame vertinimo protokole dėl su vaikų populiacija susijusių duomenų, į vertinimui pateiktos suderintos preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyrių įtraukta ilgalaikio vaikams nuo 2 metų, kuriems taikoma opioidų terapija, pasireiškiančio stipraus lėtinio skausmo malšinimo indikacija, ir ji taip pat yra daugumoje preparato charakteristikų santraukų. Pasiūlyta formuluotė buvo patobulinta, siekiant sulygtinti klinikinių tyrimų metu vertintas populiacijas ir išlaikyti tiek su suaugusiais pacientais, tiek su vaikais susijusių indikacijų vienodumą.

4.2 skyrius – Dozavimas ir vartojimo metodas

Saugumo sumetimais šis poskyris papildytas tekstu, kuriame nurodyta, kad turėtų būti vartojama mažiausia veiksminga vaisto dozė. Dalis 4.2 skyriaus informacijos pateikta 1–3 lentelėse ir jos skirtos tik tam, kad būtų galima perskaičiuoti vaisto dozę pereinant nuo gydymo kitais opioidais prie gydymo Durogesic, o ne priešingai.

1 lentelė. Lygiaverčio analgezinio poveikio stiprumo konversijos lentelė. Dėl santykinio įvairių opioidinių analgetikų stiprumo skirtumų, būtinos gairės dėl įvairių vaistų lygiaverčio analgezinio poveikio dozių. CHMP prašymu, iš pradžių vertinimui pateikta 1 lentelė (joje jau pateikti konversijos faktoriai, naudojami perskaičiuojant vaisto dozę į geriamojo morfino dozę) buvo supaprastinta, siekiant sumažinti klaidingo perskaičiavimo riziką, kai pereinama nuo gydymo kitais opioidais prie gydymo geriamuoju morfinu, nes taip reikia mažiau skaičiuoti.

2 lentelė. Ji skirta suaugusiems pacientams, kuriems reikia kaitalioti vartojamus opioidus arba pereiti nuo gydymo kitais opioidais (konversijos faktorius perskaičiuojant geriamojo morfino dozę į transderminio fentanilio dozę lygus maždaug 150:1).

3 lentelė. Alternatyvi konversijos lentelė, naudojama perskaičiuojant geriamojo morfino dozę į fentanilio transderminės terapinės sistemos (TTS) dozę, pagrįsta fentanilio TTS klinikinio tyrimo su tiriamaisiais, kurie toleruoja stabilus pailginto atpalaidavimo (PA) morfino režimus, duomenimis; 1996 m. ją pasiūlė *Donner et al* (1996)¹.

Opioidais anksčiau negydyti pacientai

Nors opioidais anksčiau negydytų pacientų gydymo Durogesic klinikinės patirties sukaupta nedaug ir apskritai transderminiai preparatai nerekomenduojami opioidais anksčiau negydytiems pacientams, registruotojas pripažįsta, kad išskirtinėmis klinikinėmis aplinkybėmis galima apsvarstyti galimybę naudoti 12 µg/h fentanilio pleistrą, kai laikomasi nuomonės, kad pradėti gydymo geriamaisiais opioidais negalima. Tokiais atvejais įspėjama, kad gali kilti grėsmę gyvybei keliančios hipoventiliacijos rizika.

Ypatingos populiacijos

Senyvus pacientus ar pacientus, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, reikėtų atidžiai stebėti ir, prireikus, reikėtų sumažinti vaisto dozes. Gali būti atvejų, kai gydant anksčiau opioidų nevartojusius senyvus pacientus ar pacientus, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, iškilus būtinybė ir bus tinkama pradėti gydymą opioidais naudojant transderminį preparatą (pvz., tais atvejais, kai pacientui

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.

sunku ryti). Tokiais atvejais tokio gydymo nauda turėtų būti didesnė už kylančią riziką (centrinės nervų sistemos slopinimo ir kvėpavimo slopinimo pavojų).

Vaikų populiacija

16 metų ir vyresni vaikai priskiriami suaugusiųjų vaisto dozavimo grupei, o 2–16 metų vaikams pateikta lentelė, kurioje nurodytos vaikams rekomenduojamos Durogesic dozės, apskaičiuotos pagal geriamojo morfino paros dozę.

▪ Dozės titravimas ir palaikomoji terapija

Kadangi nėra farmakokinetinių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti vaisto saugumą, kai pleistrai keičiami kas 48 valandas, registruotojas nerekomenduoja keisti pleistrų dažniau nei kas 72 valandas. Pakeitus pleistrą greičiau nei po 72 valandų, serume gali susidaryti didesnė fentanilio koncentracija. Dėl to gal padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika. Registruotojas paaiškino, kad tik pirmą pleistrą galima pakeisti kitu po 48 valandų, jeigu nuskausminamasis poveikis yra nepakankamas. Be to, pirmiau laiko pakeisti pleistrą kitu rekomenduojama tik tais retais atvejais, kai iškyla problemų dėl pleistro prilipimo. Tokiu atveju rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepadidėjusi vaisto koncentracija paciento kraujo serume.

4.3 skyrius – Kontraindikacijos

Į suderintą preparato charakteristikų santrauką įtrauktos rekomendacijos, susijusios su stipriu kvėpavimo slopinimu, padidėjusiu jautrumu veikliajai medžiagai arba bent vienai iš pagalbinių medžiagų ir vaisto vartojimu malšinant ūmų arba pooperacinį skausmą.

4.4 skyrius – Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Šiame skyriuje pateikta informacija buvo pataisyta; nurodymai dėl vaisto vartojimo opioidų anksčiau neįvartojusiems pacientams ir opioidų netoleruojantiems pacientams, taip pat nurodymai dėl jo vartojimo karščiuojant arba dėl išorinio poveikio karščiui ir perspėjimai dėl vaistų sukeičiamumo buvo išbraukti, nes reikalaujama vadovautis vietos gairėmis dėl fentanilio pleistrų platinimo, kurios kiekvienoje valstybėje narėje gali būti skirtingos.

Į 4.4 skyrių įtraukti kiti įspėjimai: dėl lėtinės plaučių ligos, priklausomybės nuo vaisto ir galimo piktnaudžiavimo vaistu, dėl poveikio centrinei nervų sistemai, įskaitant padidėjusį intrakranijinį spaudimą, dėl širdies ligos, hipotenzijos, kepenų pažeidimo, inkstų pažeidimo, kvėpavimo slopinimo, serotonininio sindromo, atsitiktinio poveikio perklijuojant pleistrą, dėl vaisto vartojimo senyviems pacientams, poveikio virškinimo traktui, vaikų populiacijos, žindymo laikotarpio ir pacientų, sergančių *myasthenia gravis*. Į šį skyrių įtrauktas įspėjimas dėl pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kad reikėtų atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia fentanilio toksinio poveikio požymiai (ir, esant būtinybei, sumažinti vaisto dozę), kadangi fentanilio farmakokinetika šioje pacientų populiacijoje neištirta.

Kalbant apie sąveiką su CYP3A4 inhibitoriais, nors jų nerekomenduojama vartoti kartu su Durogesic, nuspręsta, kad, kai nauda yra didesnė už padidėjusią nepageidaujamų reiškinių riziką, dauguma atvejų pakanka prieš užklįjaujant pirmą Durogesic pleistrą nustatyti 2 parų išplovimo laikotarpį. Tačiau taip pat įspėjama, kad vartojant CYP3A4 inhibitorius, kurių pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis (pvz., amiodaroną), arba CYP3A4 inhibitorius, kurių slopinamasis poveikis priklauso nuo laiko arba pagrįstas vaisto veikimo mechanizmu (pvz., eritromiciną, nikardipiną, idelalisibą, ritonavirą), reikėtų nustatyti ilgesnį išplovimo laikotarpį, ir kad prieš užklįjaujant pirmą Durogesic pleistrą CYP3A4 inhibitoriaus preparato informaciniuose dokumentuose reikėtų perskaityti informaciją apie jo pusinės eliminacijos laiką ir slopinamojo poveikio trukmę.

4.5 skyrius – Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Pasiūlyta informacija apie su farmakodinamika susijusią Durogesic sąveiką buvo patvirtinta su periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PSUR) susijusių darbo pasidalijimo procedūrų metu 2010 ir 2015 m. Tai yra informacija apie su farmakodinamika susijusią Durogesic sąveiką su centrine nervų sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais ir alkoholiu, monoamino oksidazės inhibitoriais, serotonerginiais vaistais ir gretutinį mišrių opioidų agonistų ir antagonistų vartojimą bei su farmakokinetika susijusią Durogesic sąveiką su CYP3A4 inhibitoriais ir CYP3A4 induktoriais.

4.6 skyrius – Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kadangi žinoma, jog fentanilis kartais prasiskverbia pro žmogaus placentą, ir nežinoma, ar tai gali kelti grėsmę žmonėms, į šį skyrių įtrauktas įspėjimas, kad Durogesic neturėtų būti vartojamas nėštumo metu, nebent tai yra tikrai būtina. CHMP patvirtino pasiūlytą informacijos apie transderminių pleistrų, kuriuose yra fentanilio, poveikį žindymo laikotarpiu formuluotę, dėl kurios buvo sutarta per ankstesnes su PSUR susijusias darbo pasidalijimo procedūras. Poskyrio „Vaisingumas“ formuluotė buvo iš dalies pakeista, siekiant užtikrinti informacijos nuoseklumą skirtingų vaistinių preparatų su fentaniliu charakteristikų santraukose.

4.7 skyrius – Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Šio skyriaus formuluotė buvo iš dalies pakeista atsižvelgiant į 2010 m. įvykusios su PSUR susijusios darbo pasidalijimo procedūros rezultatus, joje nurodant, kad Durogesic gali pakenkti protiniams ir (arba) fiziniams gebėjimams, kurių reikia norint atlikti galimai pavojingus darbus, pvz., vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 skyrius – Nepageidaujamas poveikis

Šiame skyriuje registruotojas, remdamasis sujungtais 11 klinikinių tyrimų metu surinktais saugumo duomenimis (juose dalyvavo 1854 suaugusieji ir vaikai), apibendrino dažniausias nepageidaujamas reakcijas, apie kurias buvo pranešta. Nuspręsta, kad vertinimui pateiktas, remiantis sujungtais saugumo duomenimis sudarytas dažniausių nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra priimtinas, tik siekiant, kad tekstą būtų lengviau skaityti, jis buvo šiek tiek pakoreguotas.

Atsižvelgiant į pagrindinių saugumo charakteristikų (CSP) dokumente esančią nepageidaujamų reakcijų lentelę, buvo pateikta lentelė, kurioje išvardytos klinikinių tyrimų metu ir po pateikimo rinkai nustatytos nepageidaujamos reakcijos tiek suaugusiųjų, tiek vaikų populiacijose. Kadangi ryškių skirtumų tarp suaugusiųjų ir vaikų populiacijose nustatytų saugumo charakteristikų nenustatyta, nuspręsta, kad registruotojo sprendimas nepateikti atskirų lentelių yra priimtinas. Buvo aptarti ir pašalinti pagrindiniai preparato charakteristikų santraukų skirtumai, susiję su atskiroms nepageidaujamoms reakcijoms priskirtu dažniu.

Informacijos, susijusios su vaisto toleravimu ir priklausomybe nuo vaisto, opioidų abstinencijos simptomais ir naujagimių abstinencijos sindromu, formuluotė tiksliai atitinka formuluotę, kuri įtraukta į CSP ir ji laikoma priimtina. Kadangi į suderintos preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.5 skyrius buvo įtraukta formuluotė apie galimą serotonininio sindromo riziką, suderintos charakteristikų santraukos 4.8 skyrius taip pat buvo atnaujintas, į jį įtraukiant sakinį apie tai, kad buvo užregistruota serotonininio sindromo atvejų, kai preparatai, kurių sudėtyje yra fentanilio, buvo vartojami kartu su stiprų serotonerginį poveikį turinčiais vaistiniais preparatais.

4.9 skyrius – Perdozavimas

Perdozavus opioidų, tokių kaip fentanilis, dėl periferinių kraujagyslių išsiplėtimo gali pasireikšti nuolatinė hipotenzija. Vazodilatacinę poveikį veiksmingai neutralizuoja naloksonas. Jeigu suleidus naloksono, hipotenzija nepraeina, rekomenduojama apsvarstyti galimybę naudoti standartines hipovolemijos gydymo priemones, įskaitant skysčių valdymą.

5.1 skyrius – Farmakodinaminės savybės

Į šį skyrį įtraukti visų farmakodinaminių arba veiksmingumo tyrimų su vaikais rezultatai, o gydytų vaikų skaičius suderintas su informacija kituose suderintos preparato charakteristikų santraukos skyriuose. Informacija, susijusi su tyrimais, kurių metu šis vaistas buvo skiriamas anksčiau opioidų nevartojusiems pacientams gydant pooperacinį skausmą, buvo išbraukta iš šio skyriaus, nes ji neatitinka Durogesic indikacijos.

5.2 skyrius – Farmakokinetinės savybės

Nuspręsta, kad poskyriuose apie vaisto absorbciją, pasiskirstymą, biotransformaciją ir eliminaciją pateiktas tekstas yra priimtinas. Nauja paantraštė dėl tiesinio / netiesinio pobūdžio pagrįsta atitinkamais duomenimis ir taip pat laikoma priimtina. Kalbant apie poskyrį „Ypatingos populiacijos“, remiantis turimais duomenimis parengtas tekstas yra pagrįstas ir, padarius keletą pakeitimų, nuspręsta, kad jis yra priimtinas.

5.3 skyrius – Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Šio poskyrio formuluotė buvo iš dalies pakeista, atsižvelgiant į turimą informaciją, siekiant užtikrinti informacijos nuoseklumą skirtingų vaistinių preparatų su fentaniliu charakteristikų santraukose.

Pakuotės lapelis

Pakuotės lapelis buvo suderintas, atsižvelgiant į visus pakuotės lapeliui aktualius preparato charakteristikų santraukos pataisymus.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl vaistinio preparato Durogesic (transderminių pleistru);
- komitetas apsvarstė skirtumus, nurodytus pranešime dėl Durogesic ir susijusių pavadinimų, taip pat kitus preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio skyrius;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymus dėl suderintų preparato informacinių dokumentų;
- komitetas sutarė dėl suderintų Durogesic ir susijusių pavadinimų preparato charakteristikų santraukos, ženklinimo ir pakuotės lapelio;

CHMP rekomendavo keisti Durogesic ir susijusių pavadinimų, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Taigi CHMP padarė išvadą, kad, į preparato informacinius dokumentus įtraukus sutartus pakeitimus, Durogesic ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus.