

II PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

Zinātniskie secinājumi

Pamatinformācija

Durogesic transdermālais plāksteris satur fentanilu, kas ir stiprs sintētiskais opioīdu grupas analgētiskais līdzeklis, kas pieder pie piperidīna atvasinājumiem. Tiek uzskatīts, ka fentanila analgētisko iedarbību mediē galvenokārt μ -opioīdu receptori.

Transdermālie plāksteri tika izgatavoti, lai nodrošinātu neinvazīvas parenterālas ārstēšanas iespēju, lai tādējādi izvairītos no pirmā loka mehānisma un nodrošinātu pastāvīgu zāļu izdalīšanos un nemainīgus līmeņus plazmā. Fentanilam piemīt izteikta šķīdība lipīdos un iedarbība, kas to padara par piemērotu transdermālai lietošanai. Plāksteri ir pieejami 5 dažādos stiprumos: 12, 25, 50, 75 un 100 $\mu\text{g/h}$.

Zemākais pieejamais plākstera stiprums ir 12,5 $\mu\text{g/h}$, kas ir norādīts kā 12 $\mu\text{g/h}$, lai to nošķirtu no 125 $\mu\text{g/h}$ devas, kuru var izrakstīt, izmantojot vairākus plāksterus.

Fentanils tiek tirgots kā i.v. ievadāms anestēzijas līdzeklis kopš 20. gadsimta 60. gadiem. *Durogesic* (fentanila) transdermālie plāksteri ir reģistrēti nacionālās procedūras kārtībā šādās 24 Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) valstīs: Austrijā, Beļģijā, Horvātijā, Kiprā, Čehijas Republikā, Dānijā, Somijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Ungārijā, Islandē, Īrijā, Itālijā, Luksemburgā, Maltā, Nīderlandē, Norvēģijā, Polijā, Portugālē, Slovēnijā, Spānijā, Zviedrijā un Apvienotajā Karalistē.

Ņemot vērā dažādos dalībvalstu pieņemtus lēmumus par *Durogesic* zāļu un to sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrāciju, Eiropas Komisija (EK) paziņoja Eiropas Zāļu aģentūrai par oficiālu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajos iepriekš minēto zāļu aprakstos (ZA) un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā ES.

Šīs procedūras darbības joma attiecas tikai uz *Durogesic* transdermālajiem plāksteriem.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Zāļu apraksts

4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas

Saskaņā ar EMA Pamatnostādņem par zāļu sāpju mazināšanai klīnisko izstrādi (EMA/CHMP/970057/2011, *Corr.* 11) un Pasaules Veselības organizācijas (PVO) Vadlīnijām par vēža sāpju mazināšanu, sāpju stiprumu var kvalificēt kā vieglu, mērenu un stipru. Tā kā termins „smagas sāpes” nebija pareizi definēts, tas tika aizstāts ar „stipras”, kas atspoguļo terminu „smags”.

Durogesic efektivitāte tika pierādīta sešos pētījumos pieaugušajiem ar labdabīgām sāpēm, no kuriem pieci bija atklātie pētījumi un trīs pētījumos nebija salīdzinājuma grupas. Pētījumā iesaistīja subjektus (N=1667) ar hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā, osteoartrītu vai reimatoīdo artrītu vai nenoteiktas izcelsmes sāpēm. Pētījumi ilga no 28 dienām līdz 13 mēnešiem.

Fentanila plāksteru lietošana ir vispāratzīta, kā to atspoguļo lielā datubāze, ļaundabīgu un stipru labdabīgu sāpju apstākļos (piemēram, stipra dedzināšana vai sāpes pēc traumas). Tādēļ CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu piešķirt kopēju plašu indikāciju formulējumu, kas skaidri nenošķir vēzi izraisošas un vēzi neizraisošas sāpes. Paredzamais ārstēšanas grafiks attiecas tikai uz nepārtrauktu un ilgstošu stipru hronisku sāpju mazināšanu ar opioīdiem.

Pediatriskā indikācija

Kā norādīts 2007. gada oktobra Publiskā novērtējuma ziņojumā par pediatrisko pētījumu datiem, ilglaicīga stipru hronisku sāpju pārvaldība bērniem no 2 gadu vecuma, kuri saņem opioīdu terapiju, ir norādīta saskaņotā zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā, kā arī vairumā zāļu aprakstu. Ierosinātais

formulējums tika sagatavots, lai saskaņotu klīniskajos pētījumos izvērtētās pacientu grupas un saglabātu saskaņotu informāciju indikācijās pieaugušajiem un bērniem.

4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids

Drošības apsvērumu dēļ šajā apakšpunktā tika iekļauts papildu teksts, ka zāles jālieto mazākajā efektīvajā devā. 4.2. apakšpunktā sniegtā informācija ir norādīta daļēji ne vairāk kā trīs tabulās, kuru izmanto tikai gadījumos, pārejot no citu opioīdu lietošanas uz *Durogesic*, un nevis otrādi:

1. tabula — *ekvivalentas analgētiskas iedarbības konversija*: sakarā ar pastāvošajām atšķirībām dažādu opioīdu analgētisko līdzekļu relatīvajā iedarbībā, nepieciešamas vadlīnijas par dažādu zāļu ekvivalentām analgētiskām devām. Pēc CHMP lūguma tika vienkāršota sākotnēji ierosinātā 1. tabula, kurā jau ir norādīti zāļu konversijas koeficienti uz iekšķīgi lietojamu morfiju ar nolūku samazināt kļūdu risku, veicot citu opioīdu konversiju uz iekšķīgi lietojamu morfiju, izdarot mazākus aprēķinus.

2. tabula. Paredzēta pieaugušiem pacientiem, kuriem nepieciešams pāriet vai veikt konversiju no cita opioīdu lietošanas režīma (iekšķīgi lietojama morfija konversijas attiecība uz transdermālo fentanilu ir aptuveni 150:1).

3. tabula. Alternatīva konversijas tabula pārejai no iekšķīgi lietojama morfīna uz fentanila transdermālo terapeitisko sistēmu (TTS), pamatojoties uz fentanila TTS klīniskajā pētījumā iegūtajiem datiem par subjektiem ar toleranci pret ilgstošas iedarbības (SR) stabila morfija shēmu, ko 1996. gadā ierosināja *Donner et al. (1996)*¹.

Opioīdus nesaņēmušie pacienti

Lai gan klīniskā pieredze attiecas tikai uz *Durogesic* lietošanu opioīdus nesaņēmušiem pacientiem un transdermālo lietošanu kopumā neiesaka pacientiem, kuri nav ārstēti ar opioīdiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks norāda, ka ārkārtējos klīniskajos apstākļos var apsvērt 12 µg/h fentanila plākstera lietošanu, ja iekšķīga opioīdu lietošana netiek uzskatīta par piemērotu. Šādiem gadījumiem ir pievienots brīdinājums par dzīvībai bīstamu hipoventilācijas iespēju.

Īpašas populācijas

Rūpīgi jānovēro gados vecāki pacienti vai pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, un nepieciešamības gadījumā ir jāsamazina deva. Var būt tādi gadījumi, kad opioīdus nesaņēmušiem gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem ir nepieciešama un piemērota opioīdu terapijas uzsākšana ar transdermālu zāļu formu (piemēram, apgrūtinātas rīšanas gadījumos). Šajos gadījumos šādas terapijas ieguvumam ir jāatsver risks (centrālās nervu sistēmas depresija un apgrūtināta elpošana).

Pediatriskā populācija

Bērniem no 16 gadu vecuma ir piemērojama pieaugušo deva, un bērniem no 2 līdz 16 gadu vecumam paredzēta tabula ar ieteiktajām *Durogesic* devām pediatrijas pacientiem, kuras pamatā ir iekšķīgi lietojama morfija deva dienā.

■ *Devas titrēšana un uzturošā terapija*

Tā kā nav pieejamu farmakokinētikas (FK) datu, kas pamatotu plāksteru lietošanas drošumu un nomaiņu ik pēc 48 stundām, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesaka nomainīt plāksterus ik pēc 72 stundām. Ja plāksteri nomaina ātrāk nekā pēc 72 stundām, var pieaugt fentanila koncentrācija serumā, kas var palielināt blakusparādību risku. Reģistrācijas apliecības īpašnieks paskaidroja, ka plāksteri var nomainīt pēc 48 stundām tikai pirmajā uzklāšanas reizē, kad analgēzija nav pietiekama.

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.

Turklāt pārāk agra plāksteru nomainīšana ieteicama tikai retos gadījumos saistībā ar plāksteru pielipšanu. Šādā gadījumā ieteicams rūpīgi novērot pacientu, lai konstatētu, vai nav paaugstinājusies koncentrācija serumā.

4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas

Saskaņotajā zāļu aprakstā iekļautas kontrindikācijas akūtu vai pēcoperācijas sāpju gadījumā, ar kurām saistītas smagas pakāpes apgrūtināta elpošana, paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Punktos veikti labojumi; sakarā ar to, ka ir jāievēro vietējās vadlīnijas par fentanila plāksteru sadalījumu, kas dalībvalstīs var atšķirties, svītrotā informācija par lietošanu opioīdus nesaņēmušiem pacientiem un pacientiem, kas nepanes opioīdus, un informācija par lietošanu pacientiem ar drudzi/ārēja karstuma ietekmē, kā arī brīdinājumi par savstarpējo aizvietojamību.

Citi 4.4. apakšpunktā iekļautie brīdinājumi: hroniskas plaušu slimības, zāļu atkarība un iespējamā pierašana, centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi, tostarp paaugstināts intrakraniālais spiediens, sirds slimības, hipotensija, aknu darbības traucējumi, nieru mazspēja, apgrūtināta elpošana, serotonīna sindroms, iedarbība nejausās plāksteru pielipšanas gadījumā, lietošana gados vecākiem pacientiem, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, pediatriiskā populācija, laktācija un pacienti ar *myasthenia gravis* (muskuļu vājuma paveids). Iekļauts brīdinājums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, norādot, ka šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai neattīstās fentanila toksiskuma pazīmes (un nepieciešamības gadījumā jāsamazina deva), jo fentanila farmakokinētika šajā pacientu grupā nav izvērtēta.

Lai gan vienlaicīga *Durogesic* lietošana nav ieteicama sakarā ar mijiedarbību ar CYP3A4 inhibitoriem, gadījumos, kad ieguvums atsver paaugstinātu blakusparādību risku, vairumā gadījumu zāļu izdalīšanās 2 dienu periods no organisma pirms pirmā *Durogesic* plāksteru uzklāšanas tika uzskatīts par pietiekamu. Tomēr tika pievienots brīdinājums, ka CYP3A4 inhibitoriem ar ilgu pussabrukšanas periodu (piemēram, amiodarons) vai CYP3A4 inhibitoriem ar atkarību no laika vai mehānismu, kura pamatā ir inhibēšana (piemēram, eritromicīns, nikardipīns, idelalisibis, ritonavīrs), ir nepieciešams ilgāks laiks un ka pirms pirmā *Durogesic* plāksteru uzklāšanas ir jāizlasa CYP3A4 inhibitoru zāļu informācija par pussabrukšanas periodu un inhibējošās iedarbības ilgumu.

4.5. apakšpunkts. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

2010. gadā un 2015. gadā PADZ darba dalīšanas procedūras laikā apstiprināja ierosinātās farmakodinamiskās mijiedarbības. Tās ir: farmakodinamiskās mijiedarbības ar zālēm un alkoholu, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu, monoamīnoksīdāzes inhibitoriem, serotonīnerģiskiem līdzekļiem un vienlaicīgu jauktu opioīdu agonistu/antagonistu lietošanu, un farmakokinētiskās mijiedarbības ar CYP3A4 inhibitoriem un CYP3A4 induktoriem.

4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Tā kā ir zināms, ka fentanils var šķērsot placentu cilvēka grūtniecības laikā un nav zināms iespējamais risks cilvēkam, iekļauts brīdinājuma paziņojums, ka *Durogesic* nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. *CHMP* apstiprināja ierosināto formulējumu par laktācijas/zīdīšanas periodu, par kuru divu iepriekšējo PADZ darba grupu procedūras laikā tika panākta vienošanās attiecībā uz fentanila saturošiem transdermālajiem plāksteriem. Veikti grozījumi apakšpunkta „Fertilitāte” formulējumā, lai nodrošinātu dažādu fentanilu saturošu zāļu konsekvenci.

4.7. apakšpunkts. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Veikti grozījumi šī punkta formulējumā saskaņā ar PADZ darba dalīšanas procedūru (2010. gads), kurā norādīts, ka *Durogesic* var ietekmēt garīgās un/vai fiziskās spējas, kas nepieciešamas potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanai, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanai un mehānismu apkalpošanai.

4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības

Šajā punktā reģistrācijas apliecības īpašnieks ir apkopojis visbiežāk novērotās blakusparādības, pamatojoties uz apkopotajiem drošības datiem, kas iegūti no 11 klīniskajiem pētījumiem, kuros pavisam kopā iesaistīja 1854 pieaugušos un pediatrijas pacientus. Ierosinātais visbiežāk ziņoto blakusparādību uzskaitījums, kas apkopots no lietošanas drošuma datiem, tika uzskatīts par pieņemamu ar nosacījumu, ka tiek veikti nelieli grozījumi saprotamības uzlabošanas nolūkā.

Pamata datus par drošumu (*Core Safety Profile, CSP*) tika ierosināta tabula ar klīniskajos pētījumos iegūto informāciju par blakusparādībām un kopēji pēcreģistrācijas dati par pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem, kas atbilst pašreiz spēkā esošajai tabulai par blakusparādībām. Tā kā drošuma profilā nebija ievērojamu atšķirību pieaugušo un pediatrijas pacientu grupā, reģistrācijas apliecības īpašnieka lēmums neiekļaut atsevišķu tabulu tika uzskatīts par pieņemamu. Tika apspriestas un novērstas būtiskas atšķirības zāļu aprakstos attiecībā uz atsevišķu blakusparādību norādīto biežumu.

Formulējums attiecībā uz toleranci un atkarību, opioīdu abstinences simptomiem un jaundzimušo abstinences sindromu precīzi atbilst *CSP* iekļautajam formulējumam un tiek uzskatīts par pieņemamu. Tā kā formulējums par iespējamo serotonīna sindroma risku ir iekļauts saskaņotā zāļu apraksta 4.4. un 4.5. apakšpunktā, saskaņotajā zāļu aprakstā tika atjaunināts arī 4.8. apakšpunkts, kurā norādīts paziņojums par saņemtajiem ziņojumiem attiecībā uz serotonīna sindromu, ko izraisa fentanilu saturošu zāļu vienlaicīga lietošana ar zālēm, kam raksturīga ļoti augsta serotonīnērgiska iedarbība.

4.9. apakšpunkts. Pārdozēšana

Opioīdu, piemēram, fentanila pārdozēšana var izraisīt nepārejošu hipotensiju sakarā ar perifēro vazodilatāciju. Vazodilatāciju efektīvi novērš naloksons. Ja hipotensija nepāriet pēc naloksona ievadīšanas, ieteicams apsvērt hipovolēmijas standarta medicīniskās aprūpes ordinēšanu, ieskaitot šķidruma uzņemšanas pārvaldību.

5.1. apakšpunkts. Farmakodinamiskās īpašības

Šajā punktā ir iekļauti visi farmakodinamikas vai efektivitātes pētījumos ar pediatrijas pacientiem iegūtie dati un norādīts precīzs pediatrijas pacientu skaits, kas atbilst visos citos saskaņotā zāļu apraksta punktos. Informācija saistībā ar pētījumiem par pēcooperācijas izraisošām sāpēm opiātu nesaņēmušu subjektu indikācijā nav saglabāta, jo tā nav *Durogesic* indikācija.

5.2. apakšpunkts. Farmakokinētiskās īpašības

Apakšpunktos norādītais teksts — absorbcija, izplatīšana, biotransformācija un ekskrēcija — tiek uzskatīts par pieņemamu. Jauno linearitātes/nelinearitātes apakšpozīciju pamato atbilstoši dati, un arī tā tiek uzskatīta par pieņemamu. Attiecībā uz „īpašo populāciju” teksts, kura pamatā ir dati, ir pamatots un tika uzskatīts par pieņemamu ar nosacījumu, ja tiek veikti daži grozījumi.

5.3. apakšpunkts. Preklīniskie dati par drošumu

Veikti grozījumi šī apakšpunkta formulējumā saskaņā ar pieejamo informāciju, lai nodrošinātu dažādu fentanilu saturošu zāļu konsekvenci.

Lietošanas instrukcija (LI):

Tika saskaņota LI, ņemot vērā visu pārskatīto zāļu aprakstu, kas attiecas uz LI.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu izskatīja pārvērtēšanu par *Durogesic* transdermālo plāksteri;
- komiteja izskatīja atšķirības, kuras konstatētas paziņojumā par *Durogesic* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, kā arī pārējos ZA punktus, marķējumu un lietošanas pamācību;
- komiteja izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto datu kopumu, lai pamatotu ierosināto zāļu informācijas saskaņošanu;
- komiteja vienojās par *Durogesic* un sinonīmisko nosaukumu saskaņotu zāļu aprakstu, marķējumu, lietošanas instrukciju,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, kuru zāļu apraksti, marķējums un lietošanas pamācības ir iekļauti *Durogesic* un sinonīmisko nosaukumu zāļu III pielikumā.

CHMP secināja, ka *Durogesic* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.