

ANNESS II
KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Informazzjoni ta' sfond

Ir-roqgħa transdermali Durogesic fiha fentanyl, li huwa analġesiku opjojde sintetiku qawwi li jappartjeni għad-derivattvi ta' piperidine. L-azzjoni analġesika ta' fentanyl hija maħsuba li hija medjata prinċipalment permezz tar-riċetturi μ -opjojd.

L-irqajja' transdermali ġew żviluppati bħala għażla tal-kura parenterali mhux invażiva sabiex jiġi evitat il-mekkaniżmu tal-ewwel pass u sabiex jintlaħaq kemm rilaxx kostanti kif ukoll livelli fil-plażma kostanti. Fentanyl għandu solubilità u qawwa lipida għolja, li huma adattati għal amministrazzjoni transdermali. Hemm 5 qawwiet differenti għal kull roqgħa disponibbli: 12, 25, 50, 75 u 100 $\mu\text{g/h}$. L-iżgħar qawwa tar-roqgħa disponibbli hija 12.5 $\mu\text{g/h}$, li hija kklassifikata bħala 12 $\mu\text{g/h}$ sabiex din tintgħaraf minn doża ta' 125 $\mu\text{g/h}$ li tista' tingħata b'riċetta minn tabib permezz ta' diversi rqajja'.

Fentanyl ilu li tpoġġa fis-suq bħala loppju i.v. sa mis-sittinijiet. L-irqajja' transdermali Durogesic (fentanyl) huma rreġistrati fuq livell nazzjonali fl-24 pajjiż taż-Żona Ekonomika Ewropea (ŻEE) li ġejjin: l-Awstrija, il-Belġju, il-Kroazja, Ċipru, ir-Repubblika Ċeka, id-Danimarka, il-Finlandja, Franza, il-Ġermanja, il-Greċja, l-Ungerija, l-Iżlanda, l-Irlanda, l-Italja, il-Lussemburgu, Malta, in-Netherlands, in-Norveġja, il-Polonja, il-Portugall, is-Slovenja, Spanja, l-Iżvezja u r-Renju Unit.

Minhabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin minn Stati Membri dwar l-awtorizzazzjoni ta' Durogesic u ismijiet assoċjati, il-Kummissjoni Ewropea (KE) għarrfet lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini b'riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE li hija għandha ssolvi divergenzi fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPCs) awtorizzat għall-prodott imsemmi hawn fuq, u għaldaqstant, li l-SmPCs għandhom jiġu armonizzati madwar l-UE kollha.

Il-kamp tal-applikazzjoni ta' dan il-prodott huwa limitat għal irqajja' transdermali Durogesic.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC)

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet Terapewtiċi

Skont il-Linja Gwida tal-EMA dwar l-Iżvilupp Klinikali ta' Prodotti Mediċinali Intiżi għall-Kura tal-Ugħigh (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) u l-Linja Gwida tal-WHO dwar is-Serhan mill-Ugħigh tal-Kanċer, is-severità tal-ugħigh tista' tiġi kklassifikata bħala hafifa, moderata u severa. Minhabba li t-terminu "ugħigh inkontrollabbli" mhuwiex definit tajjeb, ġie sostitwi b' 'sever', li għandu s-sens tat-terminu 'inkontrollabbli'.

L-effikaċja ta' Durogesic intweriet f'sitt studji fl-adulti b'ugħigh mhux malinn, fejn hamsa minnhom kienu bi prova miftuħa u 3 ma kellhomx grupp komparatur. L-individwi (N=1667) inkluzi kellhom ugħigh kroniku fin-naħa t'isfel tad-dahar, osteoartrite jew artrite reumatika jew ugħigh ta' orġini mhux speċifikat. L-istudji varjaw bejn 28 jum u 13-il xahar.

L-użu tal-irqajja' ta' fentanyl huwa stabbilit sew kif rifless minn bażi tad-data kbira, kemm f'kundizzjonijiet ta' ugħigh malinn kif ukoll f'kundizzjonijiet ta' ugħigh mhux malinn sever (eż. f'kundizzjonijiet bħal hruq sever jew korrimment wara trawma). Għaldaqstant, il-proposta tal-MAH sabiex tingħata formolazzjoni b'indikazzjoni wiesgħa komuni, fejn ma ssirx differenzazzjoni esplicita bejn l-ugħigh tal-kanċer u mhux tal-kanċer, ġiet approvata mis-CHMP. L-iskeda taż-żmien mistennija tal-kura hija restritta għal kura kontinwa u fit-tul bl-opjojdi ta' ugħigh kroniku sever.

Indikazzjoni pedjatrika

Kif deskritt fir-Rapport tal-Valutazzjoni Pubblika ta' Ottubru 2007, il-ġestjoni fit-tul ta' uġiġh kroniku sever fi tfal li għandhom minn sentejn 'il fuq li jkunu qed jirċievu l-kura bl-opjojdi hija msemija f'sezzjoni 4.1 tal-SmPC armonizzat propost, u preżenti wkoll fil-maġġoranza tal-SmPCs. Il-formolazzjoni tal-kliem proposta għet żviluppata sabiex tallinja l-popolazzjonijiet evalwati fi studji kliniċi u sabiex iżomm allinjament bejn l-indikazzjonijiet kemm għall-pazjenti adulti kif ukoll għall-pazjenti pedjatriċi.

Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Għal raġunijiet ta' sigurtà, iż-żieda tat-test li jfisser li għandha tintuża l-anqas doża effettiva, għet inkluża f'din is-subsezzjoni. L-informazzjoni pprovduta fis-sezzjoni 4.2 hija parzjalment ippreżentata f'massimu ta' tliet tabelli u li għandhom jintużaw biss sabiex jikkonvertu minn opjojdi oħrajn għal Durogesic u mhux viċi-versa:

Tabella 1 - Konverżjoni tal-qawwa ekwianalġeżika: Minhabba d-differenzi fil-qawwa relattiva tal-analġeżiċi opjojdi varji, hija meħtieġa gwida rigward id-dożi ekwianalġeżiċi ta' mediċini varji. It-Tabella 1 inizjalment proposta għet issimplifikata fuq talba tas-CHMP, fejn il-fatturi tal-konverżjoni minn mediċina għal morfina orali diġà huma pprovduti, bl-intenzjoni li jitnaqqas ir-riskju ta' żball fil-konverżjoni minn opjojdi oħrajn għal morfina orali, minhabba kalkolazzjoni anqas.

Tabella 2: Imfassla għal pazjenti adulti li għandhom meħtieġa għal rotazzjoni ta', jew konverżjoni minn, skeda ta' opjojdi oħra (proporzjon ta' konverżjoni ta' morfina orali għal fentanyl transdermal bejn wiehded u iehor daqs 150:1).

Tabella 3: Tabella alternattiva ta' konverżjoni minn morfina orali għal sistema terapewtika ta' fentanyl transdermal (TTS), ibbażata fuq data minn studju kliniku ta' fentanyl TTS f'individwi tolleranti ta' skedi stabbli ta' morfina ta' rilaxx sostnut (SR), għet proposta fl-1996 minn Donner et al. (1996)¹

Pazjenti li qatt ma kienu ħadu l-opjojdi qabel

Għalkemm l-esperjenza klinika hija limitata b'Durogesic f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu l-opjojdi qabel u ġeneralment il-moġhdija transdermal mhijiex rakkomandata f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu l-opjojdi qabel, il-MAH jagħraf li f'ċirkostanzi kliniċi ta' eċċezzjoni, ir-roqgħa ta' fentanyl 12 µg/h tista' tiġi kkunsidrata, meta l-bidu b'opjojdi orali ma jitqiesx li huwa xieraq. F'każijiet bħal dawn, il-potenzjal għal ventilazzjoni baxxa ta' theddida għall-ħajja ġie miżjud bħala twissija.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani jew pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied għandhom jiġu osservati mill-qrib u jekk ikun meħtieġ għandu jsir tnaqqis fid-doża. F'anzjani jew f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu l-opjojdi qabel b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied, jista' jkun hemm drabi fejn il-bidu tal-kura bl-opjojdi f'formolazzjoni transdermal jkun meħtieġ u xieraq (eż. f'każijiet fejn hemm diffikultà biex tibla'). F'dawn il-każijiet, il-benefiċċji ta' kura bħal din għandhom ikunu akbar mir-riskji (dipressjoni tas-sistema nervuża ċentrali u dipressjoni respiratorja).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal li għandhom 16-il sena u 'l fuq isegwu d-doża tal-adulti, u għal tfal ta' bejn 2-16-il sena għet ipprovduta tabella b'dożi ta' Durogesic irrakkomandati għal pazjenti pedjatriċi abbażi tad-doża ta' morfina orali ta' kuljum.

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.

- Titrazzjoni tad-doża u terapija ta' manteniment

Minhabba li m'hemmx data farmakokinetika (PK) disponibbli sabiex tappoġġja s-sigurtà tas-sostituzzjoni tal-irqajja f'intervalli ta' 48 siegħa, il-MAH ma jirrakkomandax intervalli tad-doża ta' anqas minn 72 siegħa. Il-bdil tar-roqgħa qabel 72 siegħa jista' jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' fentanyl fis-serum, u dan jista' jżid ir-riskju ta' avvenimenti avversi. Il-MAH iċċara li roqgħa tista' tinbidel biss wara 48 siegħa ma l-ewwel applikazzjoni meta l-analgeżija mhijiex biżżejjed. Barra minn hekk, il-bdil kmieni tar-roqgħa huwa rrakkomandat biss fil-każ rari ta' problema bl-adeżjoni tar-roqgħa. F'każ bħal dan huwa rrakkomandat li l-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib għal żidiet fil-koncentrazzjonijiet fis-serum.

Sezzjoni 4.3 – Kontraindikazzjonijiet

Il-kontraindikazzjonijiet relatati ma' dipressjoni respiratorja severa, sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti użati fuqigħ akut jew ta' wara l-operazzjoni ġew inklużi fl-SmPC armonizzat.

Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Saru revizzjonijiet għas-sezzjonijiet li ġejjin; użu f'pazjenti li qatt ma kienu hađu l-opjojdi qabel u li mhumiex tolleranti għall-opjojdi u użu waqt deni jew applikazzjoni ta' shana esterna, u thassru stqarrijiet ta' kawtela dwar l-interkambjabbiltà minhabba li huwa mehtieg li tiġi segwita l-gwida lokali fuq id-distribuzzjoni tal-irqajja ta' fentanyl, li tista' tkun differenti bejn l-Istati Membri.

Twissijiet oħrajn inklużi f'sezzjoni 4.4 huma: marda kronika tal-pulmun, dipendenza fuq il-mediċini u l-potenzjal għal abbuż, sistema nervuża ċentrali inkluż żieda fil-pressjoni intrakranjali, mard tal-qalb, pressjoni baxxa, indeboliment tal-fwied, indeboliment tal-kliewi, dipressjoni respiratorja, sindromu tas-serotonin, esponiment aċċidentali permezz ta' trasferiment mir-roqgħa, użu fil-pazjenti anzjani, passaggj gastrointestinali, popolazzjoni pedjatrika, treddigh, u pazjenti b'mijastenja gravis. Giet inkluża twissija għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fejn fiha nġhad li hija mehtieġa osservazzjoni bir-reqqa għal sinjali ta' tossiċità ta' fentanyl (u li d-doża għandha titnaqqas jekk ikun mehtieg) minhabba li l-farmakokinetiċi ta' fentanyl ma ġewx evalwati f'din il-popolazzjoni tal-pazjenti.

Fir-rigward tal-interazzjonijiet mal-inibituri CYP3A4, għalkemm l-użu konkomitanti ma' Durogesic mhuwiex irrakkomandat, f'każijiet fejn il-benefiċċji jisbqu ż-żieda fir-riskju ta' effetti avversi, perjodu ta' eliminazzjoni ta' jumejn qabel l-użu tal-ewwel roqgħa ta' Durogesic kien ikkunsidrat biżżejjed f'hafna mill-każijiet. Madankollu żdiedet twissija li jkun hemm bżonn ta' aktar żmien għall-inibituri CYP3A4 b'nofs haġja twila (bħal amiodarone) jew għall-inibituri CYP3A4 b'inibizzjoni li tiddependi fuq iż-żmien jew ibbażata fuq il-mekkaniżmu (bħal erythromycin, nicardipine, idelalisib, ritonavir), u li l-informazzjoni tal-prodott tal-inibitur CYP3A4 għandha tiġi kkunsidrata għan-nofs haġja u t-tul ta' żmien tal-effett inibitorju qabel ma tintuża l-ewwel roqgħa ta' Durogesic.

Sezzjoni 4.5 - Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-interazzjonijiet relatati mal-farmakodinamika proposti ġew approvati fil-qsim tax-xogħol tal-PSUR fl-2010 u fl-2015. Dawn huma: interazzjonijiet relatati mal-farmakodinamika ma' prodotti mediċinali b'azzjoni ċentrali u alkohol, inibituri ta' monoamine oxidase, mediċini serotoninergiċi u użu konkomitanti ta' agonisti/antagonisti ta' opjojdi mħalltin, u interazzjonijiet relatati mal-farmakokinetika ma' Inibituri CYP3A4 u indutturi CYP3A4.

Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddigh

Minhabba li huwa maghruf li jsehħ passaggġ plaċentali ta' fentanyl fit-tqala tal-bnedmin u r-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex maghruf, giet inkluża stqarrija ta' kawtela li Durogesic m'għandux jintuza waqt it-tqala sakemm dan ma jkunx mehtieg b'mod ċar. Il-formolazzjoni tal-kliem proposta għat-treddigh li sar qbil fuqha għal irqajja' transdermal li fihom il-fentanyl waqt iż-żewġ proċeduri preċedenti ta' PSUR-WS, giet approvata mis-CHMP. Il-formolazzjoni tal-kliem għas-subsezzjoni 'Fertilità' giet emendata sabiex tiġi żgurata l-konsistenza fil-prodotti mediċinali differenti kollha li fihom fentanyl.

Sezzjoni 4.7 – Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-formolazzjoni tal-kliem f'din is-sezzjoni giet emendata skont il-qsim tax-xogħol tal-PSUR (2010), li Durogesic jista' jikkawża indeboliment mentali u/jew il-hila fizika mehtieġa għat-twettiq ta' kompiti potenzjalment perikolużi bħas-sewqan jew thaddim ta' magni.

Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa

Il-MAH għamel sommarju tar-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar b'mod komuni f'din is-sezzjoni abbażi tad-data dwar is-sigurtà miksuba meħuda minn l-l-prova klinika b'total ta' 1854 individwu adult u pedjatriku li pparteċipaw. Il-lista proposta tar-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar b'mod komuni mid-data dwar is-sigurtà miġbura tqieset li hi aċċettabbli, b'emenda żgħira sabiex ittejjeb il-leggibilità.

Giet proposta t-tabella bir-reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi u data ta' wara t-tqegħid fis-suq kemm għall-individwi adulti kif ukoll għal daww pedjatriċi flimkien, skont it-tabella attwali tar-reazzjonijiet avversi fil-Profil tas-Sigurtà Ewlieni (CSP). Minhabba li m'hemmx differenzi kbar fil-profil tas-sigurtà bejn l-individwi adulti u daww pedjatriċi, id-deċiżjoni tal-MAH li ma jinkludix tabella separata tqieset li hija aċċettabbli. Id-differenzi magġuri bejn l-SmPCs rigward il-frekwenzi assenjati għal reazzjonijiet avversi individwali ġew diskussi u solvuti.

Il-formolazzjoni tal-kliem rigward it-tolleranza u d-dipendenza, sintomi ta' twaqqif tal-opjojdi, u s-sindromu ta' twaqqif neonatali ssegwi eżattament il-formolazzjoni tal-kliem inkluża fis-CSP u hija kkunsidrata bħala aċċettabbli. Minhabba li l-formolazzjoni tal-kliem dwar ir-riskju potenzjali tas-sindromu tas-serotonin giet inkluża fis-sezzjonijiet 4.4 u 4.5 tal-SmPC armonizzat, is-sezzjoni 4.8 tal-SmPC armonizzat giet aġġornata wkoll bi stqarrija li każijiet tas-sindromu tas-serotonin ġew irrapportati meta l-prodotti li fihom fentanyl jingħataw b'mod konkomitanti ma' prodotti mediċinali serotoninergiċi ħafna.

Sezzjoni 4.9 - Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' opjojde bħal fentanyl tista' twassal għal pressjoni baxxa persistenti minhabba vażodilatazzjoni periferali. Il-vażodilatazzjoni titregġa' lura b'mod effettiv permezz ta' naloxone. Jekk il-pressjoni baxxa tippersisti wara l-ġhoti ta' naloxone, il-kura medika standard għall-ipovolemja, inkluż ġestjoni tal-fluwidi hija rrakkomandata sabiex tkun meqjusa.

Sezzjoni 5.1 – Proprjetajiet farmakodinamiċi

Ir-rizultati tal-istudji farmakodinamiċi jew dwar l-effikaċja kollha mwettqa f'pazjenti pedjatriċi ġew inklużi f'din is-sezzjoni u l-għadd ta' pazjenti pedjatriċi nġieb f'konformità mas-sezzjonijiet l-oħrajn tal-SmPC armonizzat. Informazzjoni relatata mal-istudji fl-indikazzjoni tal-uġiġ wara l-operazzjoni f'individwi li qatt ma kienu ħadu l-opjojdi qabel ma nżammitx minhabba li din mhijiex indikazzjoni ta' Durogesic.

Sezzjoni 5.2 – Proprjetajiet farmakokinetiċi

It-testijiet tas-subsezzjonijiet assorbiment, distribuzzjoni, bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni huma meqjusa aċċettabbli. Is-subintestatura ġdida dwar linearità/non-linearità hija ġġustifikata b'data adegwata u meqjusa wkoll b'hala aċċettabbli. Fir-rigward ta' 'Popolazzjonijiet Speċjali' it-test ibbażat fuq id-data huwa ġġustifikat u kien ikkunsidrat li hu aċċettabbli bi ftit emendi.

Sezzjoni 5.3 – Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-kliem għal din is-subsezzjoni ġie emendat skont l-informazzjoni disponibbli sabiex tiġi żgurata l-konsistenza fil-prodotti mediċinali li fihom fentanyl.

Fuljett ta' Tagħrif (PL)

Il-PL ġie armonizzat filwaqt li tqiesu r-reviżjonijiet kollha tal-SmPC li huma relevanti għall-PL.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE rigward il-prodott mediċinali rqajja' transdermal Durogesic;
- Il-kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati fin-notifika għal Durogesic u ismijiet assoċjati, kif ukoll is-sezzjonijiet li baqa' tal-SmPC, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif.
- Il-kumitat irreveda t-totalità tad-data ppreżentata mill-MAH f'appoġġ tal-armonizzazzjoni proposta tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott.
- Il-kumitat qabel fuq sommarju armonizzat tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar, tal-fuljett ta' tagħrif għal Durogesic u ismijiet assoċjati.

Is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Durogesic u ismijiet assoċjati.

Is-CHMP, b'hala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Durogesic u ismijiet assoċjati għadu favorevoli, soġġett għat-tibdil miftiehem fl-informazzjoni dwar il-prodott.