

PRILOGA II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

Znanstveni zaključki

Osnovne informacije

Zdravilo Durogesic transdermalni obliž vsebuje fentanil, ki je močan sintetični opioidni analgetik iz skupine piperidinskih derivatov. Domneva se, da je analgetični učinek fentanila posredovan predvsem prek μ -opioidnih receptorjev.

Transdermalni obliži so bili razviti kot neinvaziven način parenteralnega zdravljenja, da bi se izognili mehanizmu prvega prehoda in da bi dosegli konstantno sproščanje in plazemsko koncentracijo. Fentanil ima visoko lipidotopnost in jakost, zaradi česar je primeren za transdermalno uporabo. Na voljo so obliži petih različnih jakosti: 12, 25, 50, 75 in 100 $\mu\text{g/h}$. Najmanjša razpoložljiva jakost obliža je 12,5 $\mu\text{g/h}$, ki je označen kot 12 $\mu\text{g/h}$, da se lažje razlikuje od odmerka 125 $\mu\text{g/h}$, ki bi ga lahko predpisali z uporabo več obližev.

Fentanil se kot intravenski anestetik trži od 60. let 20. stoletja. Zdravilo Durogesic (fentanil) transdermalni obliži je nacionalno registriran v naslednjih 24 državah članicah Evropskega gospodarskega prostora (EGP): Avstrija, Belgija, Ciper, Češka, Danska, Finska, Francija, Grčija, Hrvaška, Irska, Islandija, Italija, Luksemburg, Madžarska, Malta, Nemčija, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugalska, Slovenija, Španija, Švedska in Združeno kraljestvo.

Zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z izdajo dovoljenja za promet z zdravilom Durogesic in povezanimi imeni, je Evropska komisija obvestila Evropsko agencijo za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, z namenom odprave neskladij in uskladitve nacionalno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila v EU.

Obseg tega postopka je omejen na zdravilo Durogesic transdermalni obliži.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Skladno s smernico Evropske agencije za zdravila o kliničnem razvoju zdravil, namenjenih zdravljenju bolečine (EMA/CHMP/970057/2011, popr. 11) in smernicami Svetovne zdravstvene organizacije o lažšanju bolečine pri raku je jakost bolečine mogoče opredeliti kot blago, zmerno ali hudo. Ker izraz „neobvladljiva bolečina“ ni jasno opredeljen, ga je nadomestil izraz „hud“, ki obsega tudi pojem „neobvladljiv“.

Učinkovitost zdravila Durogesic je bila dokazana v šestih študijah pri odraslih z nemaligno bolečino, od katerih jih je bilo pet odprtih in tri niso imele primerjalne skupine. V študijo so bile vključene osebe ($N = 1\,667$), ki so imele kronične bolečine v križu, osteoartrozo, revmatoidni artritis ali bolečino neopredeljenega izvora. Študije so trajale od 28 dni do 13 mesecev.

Kot je razvidno iz velike podatkovne zbirke, so fentanilni obliži dobro uveljavljeni pri malignih in hudih nemalighnih bolečinskih stanjih (npr. pri hudih opeklinah in popoškodbenih okvarah). Odbor CHMP je zato sprejel predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za skupno besedilo s široko zastavljeno indikacijo brez izrecnega razlikovanja med bolečino pri raku in nepovezano z rakom. Pričakovani čas zdravljenja je omejen na stalno in dolgotrajno opioidno zdravljenje hude kronične bolečine.

Pediatrična indikacija

Kot je bilo v zvezi s pediatričnimi podatki opisano v javnem poročilu o oceni zdravila oktobra 2007, je dolgotrajno zdravljenje hude kronične bolečine pri otrocih, starih dve ali več let, ki prejemajo opioidno zdravljenje, indicirano v poglavju 4.1 predlaganega usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila in zapisano tudi v večini povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Predlagano besedilo je bilo zasnovano tako, da uskladi v kliničnih študijah vrednotene populacije in da ohrani usklajenost indikacij pri odraslih in pediatričnih bolnikih.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Iz varnostnih razlogov je bilo v to podpoglavje dodano besedilo, da mora biti uporabljen najmanjši še učinkovit odmerek. V poglavju 4.2 podane informacije so deloma predstavljene v do treh preglednicah. Uporabljajo naj se le za pretvorbo z drugih opioidov na zdravilo Durogesic in ne obratno.

Preglednica 1 - Pretvorba v odgovarjajoč analgetični učinek: Zaradi razlik v relativni učinkovitosti različnih opioidnih analgetikov je potrebna usmeritev o odgovarjajočih odmerkih različnih zdravil. Sprva predlagana Preglednica 1 je bila z namenom zmanjšanja tveganja za napake pri pretvorbi z drugih opioidov na peroralni morfin na predlog odbora CHMP poenostavljena tako, da so faktorji za pretvorbo z zdravila na peroralni morfin že podani in je potrebnega manj računanja.

Preglednica 2: Zasnovana za odrasle bolnike, ki potrebujejo spremembo ali pretvorbo z drugega opioidnega načina zdravljenja (s pretvorbenim razmerjem peroralnega morfina in transdermalnega fentanila približno enakim 150 : 1).

Preglednica 3: Alternativna preglednica za pretvorbo s peroralnega morfina na fentanilni transdermalni terapevtski sistem (TTS), osnovana na podatkih iz klinične študije fentanilnega TTS pri osebah, ki so razvile toleranco za stabilne sheme podaljšanega sproščanja morfina, je bila leta 1996 predlagana v Donner et al. (1996)¹

Bolniki, ki prej niso prejemali opioidov

Čeprav so klinične izkušnje z zdravilom Durogesic pri bolnikih, ki prej niso prejemali opioidov, omejene in pri njih transdermalna pot v splošnem ni priporočljiva, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ugotavlja, da bi se v izrednih kliničnih okoliščinah lahko pretehtala uporaba 12 µg/h fentanilnega obliža, kadar zdravljenja ni primerno začeti s peroralnimi opioidi. Zaradi takih primerov je bilo dodano opozorilo o možnosti življenjsko nevarne hipoventilacije.

Posebne skupine bolnikov

Starejše bolnike in bolnike z okvaro ledvic ali jeter je treba natančno opazovati in po potrebi zmanjšati odmerke. Opioidno zdravljenje je pri opioidno naivnih starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic ali jeter v nekaterih primerih morda treba začeti s transdermalno obliko (npr. pri oteženem požiranju). V teh primerih morajo koristiti takega zdravljenja odtehtati tveganja (depresija osrednjega živčevja in respiratorna depresija).

Pediatrična populacija

Otroci, stari 16 let in več, naj prejemajo odmerke za odrasle. Za otroke, stare od 2 do 16 let, je predložena preglednica s priporočenimi odmerki zdravila Durogesic na osnovi dnevnega peroralnega odmerka morfina.

- Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

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.

Na voljo ni nobenih farmakokinetičnih podatkov, ki bi podprli varnost menjavanja obližev v 48-urnih intervalih, zato imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ne priporoča intervalov odmerjanja, krajših od 72 ur. Menjava obliža po manj kot 72 urah lahko povzroči povečanje serumske koncentracije fentanila, s čimer se poveča tveganje za neželene učinke. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pojasnil, da bi se obliž lahko zamenjal po 48 urah le v primeru nezadostne analgezije pri uporabi prvega odmerka. Poleg tega se zgodnja zamenjava obliža svetuje le v redkem primeru težav z adhezijo obliža. V takem primeru se priporoča natančno nadzorovanje serumskih koncentracij zdravila pri bolniku.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

V usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila so bile vključene kontraindikacije, povezane s hudo respiratorno depresijo, preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, ki se uporablja pri akutni in pooperacijski bolečini, in uporaba pri akutni in pooperacijski bolečini.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poglavja so bila revidirana; uporaba pri bolnikih, ki prej niso bili zdravljeni z opiodi, in tistih, ki opiodov ne prenašajo, uporaba ob zvišani temperaturi ali zunanjem ogrevanju in previdnostne izjave o medsebojni zamenljivosti so bili izbrisani, saj so pri distribuciji fentanilnih obližev potrebna lokalna navodila, ki se med državami članicami lahko razlikujejo.

Druga v poglavje 4.4 vključena opozorila so: kronična pljučna bolezen, zasvojenost z zdravilom in možnost zlorabe, osrednje živčevje, vključno z zvišanim intrakranialnim tlakom, bolezen srca, hipotenzija, okvara jeter, okvara ledvic, respiratorna depresija, serotoninški sindrom, naključna izpostavljenost s prenosom obliža, uporaba pri starejših bolnikih, prebavila, pediatrična populacija, laktacija in bolniki z miastenijo gravis. Vključeno je bilo opozorilo za bolnike z ledvično okvaro, da je upravičeno dosledno ugotavljanje znakov fentanilne toksičnosti (in da se odmerek, če je treba, zmanjša), saj pri tej populaciji bolnikov fentanilna farmakokinetika ni bila ovrednotena.

Kar se tiče interakcij z zaviralci CYP3A4, hkratna uporaba z zdravilom Durogesic ni priporočena, v tistih primerih, kjer koristi odtehtajo povečano tveganje za neželene učinke, pa se je štelo za zadostno obdobje izpiranja dva dni pred uporabo prvega obliža Durogesic. Dodano pa je bilo tudi opozorilo, da bi bil pri zaviralcih CYP3A4 z dolgo razpolovno dobo (npr. amjodaronom) ali zaviralcih CYP3A4 s časovno odvisnim ali na mehanizmu temelječim zaviranjem (npr. eritromicinu, nikardipinu, idelalisibu, ritonavirju) potreben daljši čas in da je treba pred uporabo prvega obliža Durogesic v navodilih za uporabo zaviralca CYP3A4 preveriti razpolovni čas in trajanje zaviralnega učinka.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Predlagane s farmakodinamiko povezane interakcije so bile sprejete v postopku razdelitve dela pri pripravi Periodičnega poročila o varnosti zdravila (PSUR) leta 2010 in 2015. Te so: s farmakodinamiko povezane interakcije s centralno delujočimi zdravili in alkoholom, zaviralci monoaminske oksidaze, serotoninergična zdravila ter hkratno uporabo mešanih opiodnih agonistov/antagonistov in s farmakokinetiko povezane interakcije z zaviralci CYP3A4 in induktorji CYP3A4.

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in laktacija

Ker je znano, da pri človeški nosečnosti lahko pride do placentarnega prehoda fentanila in potencialno tveganje za ljudi ni znano, je bila dodana previdnostna izjava, da se zdravilo Durogesic ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Predlagano besedilo za laktacijo/dojenje, o katerem je bilo v zvezi s transdermalnimi obliži, ki vsebujejo fentanil, doseženo soglasje v prejšnjih

dveh postopkih PSUR-WS, je odobril odbor CHMP. Besedilo za podpoglavje „Plodnost“ je bilo popravljeno tako, da bi bila dosežena večja usklajenost različnih zdravil, ki vsebujejo fentanil.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Besedilo v tem poglavju je bilo popravljeno v skladu s postopkom razdelitve dela PSUR (2010). Dodano je bilo, da lahko zdravilo Durogesic zmanjša duševno ali fizično sposobnost, potrebno za izvajanje potencialno nevarnih nalog, kot sta vožnja in upravljanje strojev.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v tem poglavju na osnovi zbranih varnostnih podatkov iz 11 kliničnih preizkušanj, v katerih je sodelovalo skupaj 1 854 odraslih in pediatričnih preiskovancev, povzel najpogostejše poročane neželene učinke. Predlagani seznam najpogostejše poročanih neželenih učinkov iz zbranih varnostnih podatkov je bil ocenjen kot sprejemljiv, z manjšim popravkom za boljšo berljivost.

Preglednica z neželenimi učinki iz kliničnih preizkušanj in podatkov v obdobju trženja za odrasle in pediatrične preiskovance skupaj, v skladu s trenutno preglednico neželenih učinkov v ključni informaciji o varnosti zdravila. Ker v informaciji o varnosti zdravila ni bilo bistvenih razlik med odraslimi in pediatričnimi preiskovanci, je bila odločitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da ne vključi ločene preglednice, ocenjena kot sprejemljiva. Obravnavane in odpravljene so bile glavne razlike med povzetki glavnih značilnosti zdravila v zvezi s pripisanimi pogostostmi posameznih neželenih učinkov.

Besedilo o toleranci in zasvojenosti, simptomih odtegnitve opioidov in neonatalnem odtegnitvenem sindromu natančno sledijo besedilu v ključni informaciji o zdravilu in so obravnavane kot sprejemljive. Ker je bilo v poglavji 4.4 in 4.5 usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila vključeno besedilo o možnem tveganju za serotoninški sindrom, je bil razdelek 4.8 usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila posodobljen z izjavo, da so pri hkratnem dajanju zdravil, ki vsebujejo fentanil, in visoko serotonergičnih zdravil poročali o primerih serotoninškega sindroma.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje opioida, kot je fentanil, bi lahko vodilo v trajno hipotenzijo zaradi periferne vazodilatacije. Vazodilatacijo učinkovito izniči nalokson. Če hipotenzija vztraja po aplikaciji naloksona, se priporoča premislek o priporočenem standardni medicinski oskrbi pri hipovolemiji, vključno s tekočinskim zdravljenjem.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

V ta razdelek so bili vključeni rezultati vseh farmakodinamičnih študij in študij o učinkovitosti, ki so bile izvedene pri pediatričnih bolnikih, število pediatričnih bolnikov pa je bilo usklajeno z drugimi poglavji usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Informacije, povezane s študijami pri indikaciji pooperacijske bolečine pri bolnikih, ki prej niso jemali opioidov, niso bile ohranjene, ker to ni vključeno v indikacijo o zdravilu Durogesic.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Kot sprejemljiva so bila ocenjena besedila podpoglavij o absorpciji, distribuciji, biotransformaciji in ekskreciji. Novo podpoglavje o linearnosti/nelinearnosti upravičujejo zadostni podatki in se prav tako obravnava kot sprejemljivo. Kar se tiče „Posebnih populacij“, je besedilo, ki temelji na podatkih, upravičeno in z nekaj popravki sprejemljivo.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Besedilo tega podpoglavja je bilo popravljeno v skladu z dostopnimi podatki, da bi bila dosežena usklajenost med različnimi zdravili, ki vsebujejo fentanil.

Navodilo za uporabo:

Navodilo za uporabo je bilo usklajeno z upoštevanjem vseh revizij povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki so relevantne za navodilo za uporabo.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES v zvezi z zdravilom Durogesic transdermalni obliži;
- Odbor je obravnaval razlike, prepoznane v obvestilu za zdravilo Durogesic in povezana imena ter preostale razdelke povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanju in navodilu za uporabo.
- Odbor je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.
- Odbor se je strinjal z usklajenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem ter navodilom za uporabo zdravila Durogesic in povezanih imen.

Odbor CHMP je priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Durogesic in povezanimi imeni, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Posledično je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Durogesic in povezanih imen še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.