

## **Dodatak II**

### **Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

**Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova Oxynal i Targin i povezanih naziva** (vidjeti Dodatak I)

Pozadinske informacije

Oxynal 10mg/5mg, 20mg/10mg tablete s produljenim otpuštanjem i Targin 5mg/2.5mg, 10mg/5mg, 20mg/10mg, 40mg/20mg tablete s produljenim otpuštanjem i povezani nazivi (OXN PR) su fiksne kombinacije lijekova koji sadrže oksikodon hidroklorid i nalokson hidroklorid. OXN PR je trenutno indiciran za „ozbiljnu bol, kojom se može upravljati na primjeren način samo opioidnim analgeticima“.

Dana 31. kolovoza 2012. godine, nositelj odobrenja dostavio je varijaciju tipa II putem postupka međusobnog priznavanja (MRP-a) za lijekove Oxynal i Targin te povezane nazive, i zatražio je uključivanje „simptomatičnog liječenja bolesnika s umjerenim do ozbiljnim idiopatskim sindromom nemirnih nogu koji je nedovoljno liječen dopaminergičkom terapijom“. Tijekom postupka upućivanja CMD(h)-a, predložena indikacija sindroma nemirnih nogu ograničena je na „drugu liniju simptomatskog liječenja bolesnika s ozbiljnim do vrlo ozbiljnim idiopatskim sindromom nemirne noge nakon neučinkovite dopaminergičke terapije“.

Budući da referentne države članice i države članice u postupku nisu uspjele postići dogovor u vezi s izmjenom, dana 2. svibnja 2014. Njemačka je pokrenula postupak upućivanja u skladu sa člankom 13(2) Uredbe EZ br. 1234/2008.

Na temelju pitanja postavljenog od strane Nizozemske, CHMP razmatrao je sljedeće točke:

1. Prisutan je nedostatak potvrdnih dokaza u vezi s održavanjem djelotvornosti i dugoročne sigurnosti, koji nisu bili dostavljeni fazom otvorenog proširenog ispitivanja zbog metodologijskih ograničenja.

Nisu dostavljeni uvjerljivi znanstveni dokazi iz perspektive javnoga zdravstva da koristi kombinacije fiksnih doza oksikodona/naloksona u liječenju idiopatskog sindroma nemirnih nogu (IRLS-a) nadmašuju očekivane nuspojave koje se povezuju s primjenom snažnih opioida u dozama ekvipotentnima s dozama do 90 mg oralnog morfija; ovisnost, ustezanje, augumentacija, neispravna uporaba i zlouporaba.

2. Dostupni klinički podaci samo jednog jednostrukog, kratkoročnog, pivotalnog ispitivanja smatraju se nedostatnima za razmatranje rizika. Stoga, podnositelj zahtjeva treba dostaviti daljnje opravdanje za različite kriterije za odobrenje na osnovu jednog pivotalnog ispitivanja.

*Znanstvena rasprava*

### Djelotvornost

Kako bi se demonstrirala djelotvornost i sigurnost OXN PR u simptomatičnom liječenju bolesnika s umjerenim do ozbiljnim idiopatskim sindromom nemirnih nogu nedostavno liječenih dopaminergičkom terapijom, dosje zahtjeva temeljen je na pivotalnoj fazi II kliničkog ispitivanja (br. OXN 3502) i proširenoj fazi otvorenog ispitivanja (br. OXN 3502S).

Rezultati pivotalne faze III kliničkog ispitivanja smatraju se robusnima i konzistentnima u odnosu na parametre primarne i sekundarne učinkovitosti (rješavanje problema ozbiljnosti i utjecaja bolesti na kvalitetu života) kao i u odnosu na broj osoba koje su odgovorile na terapiju i analize različitih podgrupa.

Čak i primjenom vrlo konzervativnog statističkog pristupa, veličina djelovanja (smanjenje u srednjoj vrijednosti IRLS-a od 5,9 bodova u odnosu na placebo) bila je u skladu ili čak malo bolje od rezultata utvrđenih u placebo kontroliranim ispitivanjima s agonistima dopamina odobrenima za terapiju prve linije.

Stoga u pivotalnom ispitivanju OXN3502 uvjerljivo je utvrđena kratkoročna djelotvornost OXN PR-a kao terapije druge linije ozbiljnog ili vrlo ozbiljnog RLS-a nakon neuspješne dopaminergičke terapije.

Održavanje djelovanja terapije istraženo je u otvorenoj produljenoj fazi pivotalnog ispitivanja. 97% bolesnika, koji su završili dvostruko slijepo kontrolirano ispitivanje, uvršteno je u produljenu fazu. Rezultati po završetku produljene faze u 52. tjednu pokazali su daljnje neznatno poboljšanje zbirnog rezultata IRLS-a u usporedbi s rezultatima dobivenima pred završetak 12-tjedne dvostruko slijepo faze. Srednji rezultat ILRS-a na završetku otvorenog produljenog ispitivanja iznosio je 9,72, a odgovarao je ozbiljnosti blagih simptoma. Djelovanje liječenja tijekom produljene faze bilo je nezavisno od liječenja tijekom pivotalnog ispitivanja.

Nadalje, u sekundarnim parametrima djelotvornosti uočena su daljnja poboljšanja u stanju bolesnika do kraja produljene faze u usporedbi sa završetkom dvostruko slijepo faze, uključujući smanjenje u ozbiljnosti bolesti, poboljšanje u spavanju, boli povezanoj s RLS-om, odnosno kvaliteti života.

CHMP je zaključio da je srednja dnevna doza lijeka OXN PR korištena u produljenoj fazi gotovo identična (pa čak i malo niža) u usporedbi sa srednjim dnevnim dozama korištenima u dvostruko slijepo fazi (18,12 mg u odnosu na 22,62 mg), bez razlike u srednjim dozama u produljenoj fazi između podgrupa koje su prethodno liječene lijekom OXN PR ili placebo.

CHMP je potvrdio metodologijska ograničenja otvorenog ispitivanja, no CHMP je zaključio da je nositelj odobrenja dostavio utemeljena opravdanja za održavanje djelovanja do 52 tjedna liječenja.

CHMP je napomenuo da postoje dokazi iz literature da je endogeni opioidni sustav uključen u patogenezu RLS-a na spinalnoj i supraspinalnoj razini te stoga postoji plauzibilan razlog za opravdavanje primjene opioida za liječenje RLS-a<sup>1,2</sup>. Nadalje, CHMP je istaknuo neudovoljenu medicinsku potrebu za liječenjem teškog do vrlo teškog RLS-a.

### Sigurnost

Proveden je detaljan pregled sigurnosnih podataka iz dvostruko slijepo faze i produljene faze (OXN3502/S).

Učestalost nuspojava i povezanih nuspojava bila je uglavnom usporediva u obje faze ispitivanja (OXN3502/S) i ukazuje na bolju podnošljivost OXN PR-a u produljenoj fazi. Zaključeno je da je sigurnosni profil također u skladu s iskustvom lijeka OXN PR korištenim za liječenje boli u slučajevima kada su nuspojave češće prijavljene na početku terapije. Nema uočljivih razlika u učestalosti nuspojava, teških nuspojava i ozbiljnih nuspojava (cjelokupnih i onih povezanih s liječenjem) za mlade u odnosu na starije subjekte, te kako za žene tako i za muškarce.

U ispitivanjima OXN3502/S nisu prijavljeni slučajevi augmentacije, tolerancije, psihološke ovisnosti (ovisnosti), zlouporabe ili neispravne primjene.

Pregled „opioidne ovisnosti“ otkrio je da su tijekom produljene faze zaprimljena dva izvještaja o simptomima ustezanja kao dio standardnog postupka prijavljivanja nuspojava. Nadalje 10 bolesnika od 176 prijavilo je znakove fizičke ovisnosti kao rezultat specifičnog kontrolnog pregleda 4 tjedna nakon završetka produljene faze. No, u protokolu nije navedeno postupno smanjivanje doze, a u većine ovih subjekata nije provedeno postupno smanjivanje doze.

Ovi nalazi su u skladu s rezultatima nadzora nakon stavljanja lijeka u promet za lijek OXN PR u liječenju boli u slučajevima kada se ovisnost i povezana zlouporaba pažljivo prate.

<sup>1</sup>Walters AS et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16: 327-332.

<sup>2</sup>Walters AS et al. The MU Opiate Receptor Knock-out Mouse Shows Increased Sensitivity to Pain, Increased Motor Activity During the Sleep Period and Decreased Serum Iron Parallel to Human Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2011; 34: A199.

CHMP je suglasan da se rizik od fizičke ovisnosti i povezane reakcije ustezanja može smanjiti te se njime može primjereno upravljati predloženim savjetom za pojačano postupno smanjivanje doze.

Na temelju kliničkog iskustva i kliničkog vođenja, potencijalna zlorporaba i potencijalna neispravna uporaba opioidnih analgetika u kontroliranoj terapiji boli smatra se niskom. U usporedbi s drugim opioidima, nizak potencijal za psihološku ovisnost i zlorporabu se nadalje očekuje i s lijekom OXN PR, budući da ima formulaciju s produljenim otpuštanjem, pri čemu je trenutno prihvaćeno saznanje da se rizik od psihološke ovisnosti povećava s bržim otpuštanjem lijeka. Nadalje, očekuje se nizak rizik od parenteralne orintranazalne zlorporabe OXN PR-a od strane pojedinaca ovisnih o opioidnim agonistima budući da se očekuju naznačeni simptomi ustezanja uslijed značajki antagonista opioidnog receptora naloksona.

Stoga, CHMP je potvrdio da primjena uporabe lijeka OXN PR kao formulacije oksikodona i naloksona s produljenim otpuštanjem smanjuje rizik od zlorporabe ili neispravne uporabe.

Nadalje, kako bi se još više povećala sigurna i primjerena uporaba lijeka OXN PR za indikaciju IRLS-a, maksimalna dnevna doza ograničena je na 60 mg/danu. CHMP je mišljenja da se srednja dnevna doza od 20mg/10mg oksikodon hidroklorida/naloksona korištena u pivotalnom ispitivanju, te budući da je značajno niža od doza potrebnih za indikaciju boli treba spomenuti u SPC-u za vođenje doziranja. Liječenje RLS-a lijekom OXN PR treba nadzirati kliničar iskusan u upravljanju IRLS-om.

Liječenje lijekom OXN PR u slučaju RLS-a kontraindicirano je u bolesnika s poviješću zlorporabe opioida. Upozorenja u vezi somnolencije/napadaja spavanja i sposobnosti upravljanja vozilom/rada sa strojevima dodatna su u informacije o proizvodu u skladu s informacijama navedenima u odgovarajućim informacijama o proizvodu za dopaminergičke lijekove odobrene za indikaciju RLS-a.

Nadalje, jasne su upute predložene za dio 4,2 SPC-a za ponovnu ocjenu koristi i rizika u individualnih bolesnika s RLS-om redovito svaka 3 mjeseca kao i za razmatranje režima pražnjenja postupnim smanjivanjem doze prije nego što se liječenje nastavi dulje od godine dana.

Daljnji oprezi uključeni su u dio 4.4. SPC-a samo ako se OXN PR primjenjuje u starijih osoba bez obzira na indikaciju.

Kako je zatraženo tijekom postupka CMDh-a, podnositelj zahtjeva nadalje se obvezao da će provesti ispitivanje iskoristivosti lijeka (DUS) te da će ažurirati plan upravljanja rizicima (RMP) po odobrenju DUS-a kako bi se uklonile zabrinutosti temeljene na nesigurnostima da podaci kliničkog ispitivanja, uključujući i dugoročnog produljenja, vjerojatno u potpunosti ne karakteriziraju mogući rizik od tolerancije, ovisnosti i zlorporabe droga u dugoročnoj primjeni u slučaju IRLS-a.

### *Zaključak*

CHMP je mišljenja da su podaci dostavljeni od strane nositelja odobrenja dostatni za podršku primjene lijekova Oxynal i Targin kao i povezanih naziva u simptomatskom liječenju druge linije bolesnika s ozbiljnim do vrlo ozbiljnim idiopatskim sindromom nemirne noge nakon neuspješne dopaminergičke terapije. CHMP je također istaknuo rizike iatrogenske ovisnosti lijeka, zlorporabe lijeka ili neispravne primjene, augmentacije, tolerancije i psihološke ovisnosti povezane s lijekovima Oxynal i Targin te povezanim nazivima. Načelno, CHMP smatra da koristi lijekova Oxynal i Targin te povezanih naziva nadmašuju rizike u zatraženoj indikaciji, uzimajući u obzir dodatne mjere za minimiziranje rizika koje su već usuglašene sa CMD(h)-om kao i promjene preporučene za informacije o proizvodu.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet s dopunama u relevantnim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka

Budući da

- je Odbor razmotrio postupak upućivanja u skladu s člankom 13. stavkom (2) Uredbe broj 1234/2008.
- je Odbor pregledao sve dostupne podatke koji podržavaju sigurnost i djelotvornost lijekova Oxynal i Targin te povezanih naziva u „simptomatskom liječenju bolesnika s vrlo ozbiljnim idiopatskim sindromom nemirnih nogu nakon neuspješne dopaminergičke terapije“.
- je Odbor zaključio kako podaci pivotalne faze III ispitivanja i produljene faze podupiru kratkoročnu i dugoročnu djelotvornost lijekova Oxynal i Targin te povezane nazive u simptomatskoj terapiji druge linije bolesnika s ozbiljnim do vrlo ozbiljnim idiopatskim sindromom nemirne noge nakon neuspješne dopaminergičke terapije.
- je Odbor zaključio da su dopune informacija o proizvodu odgovarajuće kako bi se smanjili rizici ofiatrogenske ovisnosti o lijeku, zlouporabe ili neispravne primjene lijeka, augmentacije, tolerancije i psihološke ovisnosti. Provest će se ispitivanje iskoristivosti lijeka kako bi se dalje okarakterizirali mogući rizici od tolerancije, ovisnosti i zlouporabe lijeka u dugoročnoj primjeni u slučaju idiopatskog sindroma nemirne noge.
- je Odbor zaključio, u svjetlu dostupnih podataka, da je omjer koristi i rizika lijekova Oxynal i Targin te povezanih naziva u „simptomatskom liječenju bolesnika s vrlo ozbiljnim idiopatskim sindromom nemirnih nogu nakon neuspješne dopaminergičke terapije“ pozitivan.

Stoga, Odbor je preporučio odobravanje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove navedene u Dodatku I, za koje važeći sažetak opisa svojstava proizvoda, etiketa i uputa o lijeku ostaje u skladu s konačnim verzijama usuglašenima tijekom postupka Koordinacijske grupe zajedno s dopunama navedenima u Dodatku III.