

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Научни заключения

Основна информация

Durogesic трансдермален пластир съдържа фентанил (*fentanyl*), който е мощен синтетичен опиоиден аналгетик, принадлежащ към пиперидиновите производни. Смята се, че аналгетичното действие на фентанил се медира главно чрез опиоидните μ -рецептори.

Трансдермалните пластири са разработени като неинвазивна парентерална възможност за лечение, за да се избегне механизмът на първото преминаване и да се постигне постоянно освобождаване и плазмени нива. Фентанил притежава силна липидна разтворимост и действие, което го прави подходящ за трансдермално приложение. Предлагат се пластири с 5 различни количества на активното вещество: 12, 25, 50, 75 и 100 $\mu\text{g/h}$. Най-ниското предлагано количество на активното вещество в пластир е 12,5 $\mu\text{g/h}$, което се обозначава като 12 $\mu\text{g/h}$, за да се различава от дозировката 125 $\mu\text{g/h}$, която би могла да се предпише при използване на няколко пластира.

Фентанил се предлага като интравенозен (i.v.) анестетик от 60-те години на XX в. Durogesic (фентанил) трансдермални пластири са регистрирани на национално равнище в следните 24 държави от Европейското икономическо пространство (ЕИП): Австрия, Белгия, Хърватия, Кипър, Чешката република, Дания, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Исландия, Ирландия, Италия, Люксембург, Малта, Нидерландия, Норвегия, Полша, Португалия, Словения, Испания, Швеция и Обединеното кралство.

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно разрешаването на Durogesic и свързаните с него имена, Европейската комисия (ЕК) уведоми Европейската агенция по лекарствата за официално сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за да се премахнат различията в разрешените кратки характеристики на продукта (КХП) за горепосочения продукт и по този начин КХП да се хармонизират в ЕС.

Процедурата обхваща само Durogesic трансдермални пластири.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Кратка характеристика на продукта (КХП)

Точка 4.1 — Терапевтични показания

Съгласно Насоките на ЕМА относно клиничното разработване на лекарствени продукти, предназначени за лечение на болка (EMA Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment of Pain) (EMA/CHMP/970057/2011, кор. 11), и Насоките на СЗО относно облекчаването на болката при рак (WHO Guideline on Cancer Pain Relief) силата на болката може да се класифицира като слаба, умерена и силна. Тъй като терминът „нестихваща болка“ не е подходящо определен, той е заменен с термина „силна“, който включва и „нестихваща“.

Ефикасността на Durogesic е показана в шест проучвания сред възрастни с незлокачествена болка, като пет от тях са открити, а в три няма сравнително рамо. Включените участници (N=1667) имат хронична болка в долната част на гърба, остеоартрит, ревматоиден артрит или болка с неопределен произход. Проучванията продължават между 28 дена и 13 месеца.

Голямата база данни показва утвърдена употреба на пластири с фентанил при състояния както със злокачествена, така и със силна незлокачествена болка (напр. в условия като тежко изгаряне или посттравматично увреждане). Поради това CHMP подкрепя предложението на ПРУ да предостави обща формулировка на разширените показания, която не разграничава конкретно болката при рак

от тази при отсъствие на рак. Очакваният срок на лечението се ограничава до продължително и дългосрочно опиоидно лечение на силна хронична болка.

Педиатрични показания

Както е посочено в публичния оценъчен доклад от октомври 2007 г. относно педиатричните данни, показанията за дългосрочното лечение на силна хронична болка при деца на възраст 2 и повече години, подложени на опиоидно лечение, са представени в точка 4.1 на предложената хармонизирана КХП и освен това се съдържат в множество други КХП. Предложената формулировка има за цел да уеднакви оценяваните в клиничните проучвания популации и да запази сходство между показанията за възрастни и за педиатрични пациенти.

Точка 4.2 — Дозировка и начин на приложение

От съображения за безопасност в тази точка е добавен текст, че трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Информацията в точка 4.2 е частично представена в максимум три таблици и следва да се използва само за преобразуване от други опиоиди към Durogesic, а не обратното:

Таблица 1 — Преобразуване до еквивалентна сила на аналгетичното действие: Поради разликите в относителната сила на различните опиоидни аналгетици са необходими указания за еквивалентните аналгетични дози на различните лекарства. По искане на СНМР първоначално предложената таблица 1 е опростена в частта, където вече са показани коефициентите на преобразуване от лекарство към перорален морфин, с цел да се намали рискът от грешки при преобразуване от други опиоиди към перорален морфин чрез по-малко изчисления.

Таблица 2: Предназначена за възрастни пациенти, които трябва да редуват опиоидните схеми или да преминат от една към друга схема (отношението на преобразуване от перорален морфин към трансдермален фентанил е приблизително равно на 150:1).

Таблица 3: През 1996 г. Donner et al предлагат алтернативна таблица за преобразуване от перорален морфин към фентанил трансдермална терапевтична система (TTS) въз основа на данни от клинично проучване на фентанил TTS сред участници, понасящи постоянни схеми със забавено освобождаване (SR) на морфин. (1996)¹.

Пациенти, които не са приемали опиоиди

Въпреки че клиничният опит с Durogesic при пациенти, които не са приемали опиоиди, е ограничен и обикновено при тях не се препоръчва трансдермален път на въвеждане, ПРУ приема, че при изключителни клинични обстоятелства може да се обмисли употребата на пластира с 12 µg/h фентанил, ако започването на перорални опиоиди се смята за неподходящо. За тези случаи като предупреждение е добавена възможността за животозастрашаваща хиповентиляция.

Специални популации

Пациентите в напреднала възраст или с бъбречно или чернодробно увреждане трябва да се наблюдават внимателно и при необходимост да се намали дозата им. При пациенти в напреднала възраст или с бъбречно или чернодробно увреждане, които не са приемали опиоиди, може да има някои случаи, в които е необходимо и подходящо започването на опиоидно лечение под трансдермална форма (напр. в случаи на трудно преглъщане). В тези случаи ползите от подобно лечение трябва да са по-големи от рисковете (депресия на централната нервна система и респираторна депресия).

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.

Педиатрична популация

За децата на възраст 16 и повече години се прилага дозата за възрастни, а за тези на възраст 2-16 години е дадена таблица с препоръчителните дозировки на Durogesic за педиатрични пациенти въз основа на дневната доза перорален морфин.

▪ Титриране на дозата и поддържаща терапия

Тъй като няма фармакокинетични (ФК) данни, подкрепящи безопасността при сменяне на пластирите през 48-часови интервали, ПРУ не препоръчва интервали на дозиране, по-кратки от 72 часа. Смяната на пластира, преди да изтекат 72 часа, може да доведе до повишаване на серумната концентрация на фентанил, което да увеличи риска от нежелани събития. ПРУ пояснява, че пластирът може да се смени след 48 часа само при първото приложение, когато аналгезията е недостатъчна. Освен това ранна смяна на пластира се препоръчва в редките случаи на проблем с прилепването му. В такъв случай е препоръчително пациентът да бъде наблюдаван внимателно за повишени серумни концентрации.

Точка 4.3 — Противопоказания

В хармонизираната КХП са включени противопоказания, свързани с тежка респираторна депресия, свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, както и употреба при остра или следоперативна болка.

Точка 4.4 — Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Направени са редакции в точките. Изтрит е текстът за употреба при пациенти, които не са приемали опиоиди и не понасят опиоиди, и за употреба при повишена температура или приложена външна топлина, както и предупредителният текст за взаимозаменяемостта, тъй като трябва да се следват местните указания за разпространение на фентанил пластири, които може да са различни в отделните държави членки.

Другите предупреждения в точка 4.4 са: хронична белодробна болест, лекарствена зависимост и потенциал за злоупотреба, проблеми с централната нервна система, включително повишено вътречерепно налягане, сърдечно заболяване, хипотония, чернодробно увреждане, бъбречно увреждане, респираторна депресия, серотонинов синдром, случайно излагане чрез пренасяне на пластир, употреба при пациенти в напреднала възраст, проблеми със стомашно-чревния тракт, педиатрична популация, кърмене и пациенти с миастения гравис. Добавено е предупреждение за пациенти с бъбречно увреждане, че трябва да се осигури внимателно наблюдение за признаци на токсичност от фентанил (и при необходимост да се намали дозата), тъй като фармакокинетиката на фентанил не е оценявана в тази популация от пациенти.

По отношение на взаимодействията с инхибитори на CYP3A4, въпреки че не се препоръчва едновременна употреба с Durogesic, в повечето случаи, когато ползите надхвърлят повишения риск от нежелани реакции, се приема за достатъчен 2-дневен период на изчистване преди първото прилагане на Durogesic. Добавено е обаче предупреждение, че ще е нужно повече време за инхибитори на CYP3A4 с дълъг полуживот (напр. амиодарон) или инхибитори на CYP3A4 със зависимо от времето или основано на механизма инхибиране (напр. еритромицин, никардипин, идеалалисиб, ритонавир) и че трябва да се има предвид информацията за продукта инхибитор на CYP3A4 относно полуживота и продължителността на инхибиращия ефект преди прилагане на първия Durogesic пластир.

Точка 4.5 — Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Предложените взаимодействия, свързани с фармакодинамиката, са одобрени в рамките на процедурите за разделяне на работата във връзка с ПАДБ през 2010 и 2015 г. Те са: свързани с фармакодинамиката взаимодействия с централно действащи лекарствени продукти и алкохол, инхибитори на моноаминооксидаза, серотонинергични лекарства и едновременно употреба на смесени опиоидни агонисти/антагонисти, както и свързани с фармакокинетиката взаимодействия с инхибитори на CYP3A4 и индуктори на CYP3A4.

Точка 4.6 — Фертилитет, бременност и кърмене

Тъй като е известно, че фентанил преминава през плацентата при бременни жени, а потенциалният риск за хора не е известен, добавен е предупредителен текст, че Durogesic не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е крайно необходимо. Предложената формулировка за кърмене, приета за съдържащите фентанил трансдермални пластири при предишните процедури за разделяне на работата във връзка с ПАДБ, са одобрени от СНМР. Формулировката в подточка „Фертилитет“ е изменена, за да се гарантира съгласуваност между различните лекарствени продукти, съдържащи фентанил.

Точка 4.7 — Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Формулировката на тази точка е изменена съгласно процедурата за разделяне на работата във връзка с ПАДБ (2010 г.) и гласи, че Durogesic може да влоши умствените и/или физическите възможности, необходими за извършване на потенциално опасни дейности като шофиране и работа с машини.

Точка 4.8 — Нежелани лекарствени реакции

В тази точка ПРУ обобщава най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции въз основа на обобщените данни за безопасността от 11 клинични изпитвания при общо 1854 възрастни и педиатрични участници. Предложеният списък с най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции от обобщените данни за безопасността се счита за приемлив, като е необходимо леко изменение за по-голяма яснота.

Предложена е таблица с нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания и данни след разрешаването за възрастни и за педиатрични пациенти в съответствие с наличната таблица на нежеланите лекарствени реакции в основния профил на безопасност (CSP). Тъй като няма забележими разлики в профила на безопасност между възрастни и педиатрични пациенти, решението на ПРУ да не включва отделна таблица, се приема. Основните разлики между КХП по отношение на представените честоти на отделните нежелани лекарствени реакции са обсъдени и разрешени.

Формулировката относно поносимостта и зависимостта, симптомите на опиоидна абстиненция и синдрома на неонатална абстиненция следва буквално формулировката в CSP и се счита за приемлива. Тъй като формулировката на потенциалния риск от серотонинов синдром е включена в точки 4.4 и 4.5 на хармонизираната КХП, точка 4.8 на хармонизираната КХП също се актуализира с текста, че се съобщават случаи на серотонинов синдром при едновременно прилагане на съдържащи фентанил продукти и серотонинергични лекарствени продукти.

Точка 4.9 — Преодозироване

Преодозироването с опиоид като фентанил може да доведе до стабилна хипотония поради периферна вазодилатация. Вазодилатацията се неутрализира ефективно с налоксон. Ако хипотонията се

запази след прилагане на налоксон, препоръчително е да се обмисли стандартна медицинска помощ за хиповолемия, включително регулиране на течностите.

Точка 5.1 — Фармакодинамични свойства

В тази точка са включени резултатите от всички проучвания на фармакодинамиката или безопасността, проведени сред педиатрични пациенти, като броят им е уеднаквен с останалите точки на хармонизираната КХП. Информацията относно проучвания на показанията за следоперативна болка при пациенти, които не са приемали опиоиди, не е запазена, тъй като това е извън показанията на Durogesic.

Точка 5.2 — Фармакокинетични свойства

Текстът на подточките за абсорбция, разпределение, биотрансформация и елиминиране се счита за приемлив. Новото подзаглавие за линейност/нелинейност е подкрепено от подходящи данни и също се счита за приемливо. По отношение на „Специални популации“ текстът, базиран на данните, е обоснован и се счита за приемлив с някои изменения.

Точка 5.3 — Предклинични данни за безопасност

Формулировката на тази подточка е изменена в съответствие с наличната информация, за да се гарантира съгласуваност между различните лекарствени продукти, съдържащи фентанил.

Листовка:

Листовката е хармонизирана, като са взети предвид всички свързани с нея редакции на КХП.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО относно лекарствения продукт Durogesic трансдермални пластири;
- Комитетът взе предвид различията, изтъкнати в уведомлението за Durogesic и свързаните с него имена, както и останалите точки на КХП, данните върху опаковката и листовката.
- Комитетът разгледа съвкупността от предоставените от ПРУ данни в подкрепа на предложеното хармонизиране на информацията за продукта.
- Комитетът прие хармонизираната кратка характеристика на продукта, данните върху опаковката и листовката за Durogesic и свързаните с него имена.

CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, за които в Приложение III за Durogesic и свързаните с него имена са поместени кратките характеристики на продукта, данните върху опаковките и листовките.

Следователно, CHMP заключава, че съотношението полза/риск за Durogesic и свързаните с него имена остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените промени.