

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

Vědecké závěry

Podkladové informace

Přípravek Durogesic je transdermální náplast obsahující fentanyl, což je silné syntetické opioidní analgetikum, které patří do skupiny piperidinových derivátů. Analgetický účinek fentanylu je pravděpodobně zprostředkován především pomocí μ -opioidních receptorů.

Transdermální náplasti byly vyvinuty jako neinvazivní možnost parenterální léčby k zabránění mechanismu účinku prvního průchodu a dosažení stálého uvolňování a hladiny přípravku v plazmě. Fentanyl má vysokou rozpustnost v tucích a vysokou účinnost, proto je vhodný pro transdermální podávání. K dispozici jsou náplasti v pěti různých silách přípravku: 12, 25, 50, 75 a 100 $\mu\text{g/h}$. Nejnižší dostupná síla náplasti je 12,5 $\mu\text{g/h}$, která je označena jako 12 $\mu\text{g/h}$, aby ji bylo možné odlišit od dávky 125 $\mu\text{g/h}$, kterou lze předepsat ve formě více náplastí.

Fentanyl je na trhu k dispozici od 60. let jako anestetikum k intravenóznímu podávání. Přípravek Durogesic (fentanyl), transdermální náplast, je vnitrostátně registrován v následujících 24 zemích Evropského hospodářského prostoru (EHP): Belgie, Česká republika, Dánsko, Finsko, Francie, Chorvatsko, Kypr, Irsko, Island, Itálie, Lucembursko, Maďarsko, Malta, Německo, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Řecko, Slovinsko, Spojené království, Španělsko a Švédsko.

Vzhledem k odlišným vnitrostátním rozhodnutím přijatým v členských státech ohledně registrace přípravku Durogesic a souvisejících názvů informovala Evropská komise Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o oficiálním přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly ve schválených souhrnech údajů o přípravku pro výše uvedený přípravek, a sjednotit tak souhrny údajů o přípravku v celé EU.

Předmětem tohoto postupu byl pouze přípravek Durogesic transdermální náplasti.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Podle Pokynů agentury EMA pro klinický vývoj léčivých přípravků určených pro léčbu bolesti (EMA/CHMP/970057/2011, 11. přepracování) a Pokynů WHO pro úlevu od nádorové bolesti lze závažnost bolesti klasifikovat jako mírnou, střední a závažnou. Protože termín „nezvladatelná bolest“ není správně definován, byl nahrazen termínem „závažná“ vystihující termín „nezvladatelná“.

Účinnost přípravku Durogesic byla prokázána v šesti studiích u dospělých s nemaligní bolestí. Pět z nich bylo otevřených a tři nezahrnovaly srovnávací rameno. Subjekty (n=1 667) zařazené do studií trpěly chronickými bolestmi zad, osteoartritidou nebo revmatoidní artritidou nebo bolestí neurčeného původu. Studie probíhaly po dobu 28 dnů až 13 měsíců.

Jak odráží rozsáhlá databáze, je použití fentanylových náplastí dobře zavedeno jak u maligní, tak u závažné nemaligní bolesti (např. v případech, jako jsou těžké popáleniny nebo posttraumatická poranění). Proto výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci zařadit společné široké znění indikací, které výslovně nerozlišuje mezi nádorovou a nenádorovou bolestí. Očekávaná časová osa léčby je omezena na stálou a dlouhodobou léčbu závažné chronické bolesti opioidy.

Pediatrická indikace

Jak je nastíněno ve veřejné zprávě o hodnocení z října 2007 týkající se pediatrických údajů, dlouhodobá léčba závažné chronické bolesti u dětí od 2 let věku, které jsou léčeny opioidy, je uvedena v bodu 4.1 navrženého sjednoceného souhrnu údajů o přípravku a rovněž ve většině souhrnů údajů o přípravku. Navrhované znění bylo vypracováno s cílem sladit populace hodnocené v klinických studiích a zachovat soulad mezi indikacemi u dospělých a dětských pacientů.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Z bezpečnostních důvodů byl do tohoto odstavce zahrnut text, že by měla být použita co nejnížší účinná dávka. Informace uvedené v bodě 4.2 jsou částečně uvedeny až ve třech tabulkách a jsou určeny pouze k převodu z jiných opiátů na přípravek Durogesic, a nikoliv naopak:

Tabulka 1 – Ekvianalgetická konverze účinnosti: Vzhledem k rozdílům v relativní účinnosti různých opiátových analgetik je nutné k ekvianalgetickým dávkám různých přípravků poskytnout pokyny. Původně navrhovaná tabulka 1 byla na žádost výboru CHMP zjednodušena. V této tabulce jsou již uvedeny koeficienty přepočtu z léku na perorální morfin, aby se díky menšímu množství výpočtů snížilo riziko výskytu chyb při konverzi z jiných opiátů na perorální morfin.

Tabulka 2: Přípravek je určen pro dospělé pacienty, u kterých je nutné provést rotaci nebo přechod z jiného opiátového režimu (konverzní poměr perorálního morfinu na transdermální fentanyl odpovídá přibližně 150:1).

Tabulka 3: Na základě údajů z klinické studie fentanylového TTS u pacientů se snášenlivostí stálých režimů s prodlouženým uvolňováním (SR) morfinu navrhl v roce 1996 Donner a kol. (1996)¹ alternativní konverzní tabulku z perorálního morfinu na fentanylový transdermální terapeutický systém (TTS):

Pacienti dosud neléčení opiáty

Ačkoli jsou klinické zkušenosti s přípravkem Durogesic u pacientů dosud neléčených opiáty omezené a obecně se transdermální cesta podání u pacientů dosud neléčených opiáty nedoporučuje, držitel rozhodnutí o registraci uznává, že za výjimečných klinických okolností lze zvážit použití fentanylové náplasti 12 µg/h, pokud se zahájení léčby perorálními opiáty nepovažuje za vhodné. V takových případech byla do upozornění přidána možnost výskytu život ohrožující hypoventilace.

Zvláštní populace

Starší pacienty nebo pacienty s poškozením ledvin nebo jater je třeba pečlivě sledovat a podle potřeby snížit dávku přípravku. U starších pacientů dosud neléčených opiáty nebo u pacientů s poškozením ledvin nebo jater se mohou vyskytovat případy, kdy je nutné a vhodné zahájit léčbu opiáty v transdermální formě (např. v případech potíží s polykáním). V těchto případech by přínosy takové léčby měly převažovat nad riziky (útlum centrálního nervového systému a dechový útlum).

Pediatrická populace

Děti ve věku od 16 let užívají dávku pro dospělé a pro děti ve věku od 2 do 16 let je k dispozici tabulka s doporučenými dávkami přípravku Durogesic u dětských pacientů na základě denních perorálních dávek morfinu.

- Titrace dávky a udržovací terapie

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.

Protože nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje dokládající bezpečnost výměny náplasti v 48hodinových intervalech, držitel rozhodnutí o registraci nedoporučuje intervaly dávkování kratší než 72 hodin. Výměna náplasti před uplynutím 72 hodin může vést ke zvýšení sérových koncentrací fentanylu, které by mohly zvyšovat riziko nežádoucích účinků. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že výměna náplasti je možná po 48 hodinách pouze při prvním použití náplasti, pokud analgezie není dostatečná. Kromě toho se časná výměna náplasti doporučuje pouze ve výjimečných případech při potížích s přilnutím náplasti. V takovém případě se doporučuje, aby byl pacient pečlivě sledován z důvodu zvýšených sérových koncentrací.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku byly zahrnuty kontraindikace vztahující se k závažnému dechovému útlumu, přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku používanou u akutní nebo pooperační bolesti a použití u akutní nebo pooperační bolesti.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozměněny tyto oddíly: použití u pacientů dosud neléčených opiáty a u pacientů s nesnášenlivostí opiátů a použití při horečce nebo vnější aplikaci tepla; varovná prohlášení o zaměnitelnosti byla vypuštěna vzhledem k tomu, že je zapotřebí dodržovat místní doporučení ohledně distribuce fentanylových náplastí, která se mohou mezi jednotlivými členskými státy lišit.

Ostatními upozorněními uvedenými v bodu 4.4 jsou: chronické plicní onemocnění, drogová závislost a potenciální zneužití, centrální nervový systém včetně zvýšeného nitrolebního tlaku, srdeční onemocnění, hypotenze, porucha funkce jater, porucha funkce ledvin, dechový útlum, serotoninový syndrom, náhodný kontakt při manipulaci s náplastí, použití u starších pacientů, trávicí trakt, pediatrická populace, kojení a pacienti s myasthenia gravis. Bylo zahrnuto upozornění pro pacienty s poruchou funkce ledvin ohledně zajištění pečlivého sledování známek fentanylové toxicity (a v případě nutnosti snížení dávky) vzhledem k tomu, že u těchto pacientů nebyla farmakokinetika fentanylu hodnocena.

S ohledem na interakce s inhibitory CYP3A4 se souběžné užívání s přípravkem Durogesic nedoporučuje, nicméně v případech, kdy přínosy převáží zvýšené riziko nežádoucích účinků, bylo vymývací období 2 dnů před použitím první náplasti přípravku Durogesic ve většině případů považováno za dostačující. Bylo však doplněno upozornění, že v případě inhibitorů CYP3A4 s dlouhým poločasem (jako je amiodaron) nebo inhibitorů CYP3A4 s inhibicí závislou na čase nebo mechanismu (jako je erytromycin, nikardipin, idelalisib, ritonavir) je nutné toto období prodloužit a že před použitím první náplasti přípravku Durogesic je nutné přečíst si informace o přípravku inhibitoru CYP3A4, konkrétně informace o poločase a době trvání inhibičního účinku.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Navrhované farmakodynamické interakce byly schváleny během postupu společné přípravy pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) z let 2010 a 2015. Jedná se o: farmakodynamické interakce v souvislosti s centrálně působícími léčivými přípravky a alkoholem, inhibitory monoaminoxidázy, serotoninerní léky a souběžné užívání smíšených opioidních agonistů/antagonistů a farmakokinetické interakce související s inhibitory a induktory CYP3A4.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem ke známé skutečnosti, že u lidských těhotenství dochází k placentárnímu přechodu fentanylu a že není známo případné riziko pro člověka, bylo zařazeno varovné prohlášení, že přípravek Durogesic by

neměl být používán během těhotenství, pokud to není jednoznačně nutné. Výbor CHMP schválil znění navrhované pro laktaci/kojení, které bylo pro transdermální náplasti obsahující fentanyl odsouhlaseno během dvou předchozích postupů společné přípravy PSUR. Pro zajištění souladu mezi různými léčivými přípravky obsahujícími fentanyl bylo pozměněno znění odstavce „Plodnost“.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Znění v tomto bodu bylo pozměněno v souladu s postupem společné přípravy PSUR (2010) tak, že přípravek Durogesic může narušit duševní a/nebo fyzické schopnosti potřebné pro výkon potenciálně rizikových činností, jako je řízení nebo obsluha strojů.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Držitel rozhodnutí o registraci v tomto bodu shrnul nejčastěji hlášené nežádoucí účinky na základě souhrnných údajů o bezpečnosti odvozených z 11 klinických studií, do kterých bylo zařazeno celkem 1 854 dospělých a dětských subjektů. Navrhovaný výčet nejčastěji hlášených nežádoucích účinků ze souhrnných údajů o bezpečnosti byl považován za přijatelný za předpokladu drobných změn zlepšujících čitelnost.

Byla navržena tabulka nežádoucích účinků, které byly zjištěny z klinických studií a údajů dostupných po uvedení přípravku na trh a uvedeny společně pro dospělé i pediatrické subjekty, a to v souladu s aktuální tabulkou nežádoucích účinků v hlavním bezpečnostním profilu (CSP). Vzhledem k tomu, že v bezpečnostním profilu nebyly mezi dospělými a pediatrickými subjekty žádné výrazné rozdíly, bylo rozhodnutí držitele rozhodnutí o registraci neuvádět zvláštní tabulku považováno za přijatelné. Hlavní rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku s ohledem na přiřazené četnosti jednotlivých nežádoucích účinků byly projednány a vyřešeny.

Znění týkající se snášenlivosti a závislosti, opiatových abstinčních příznaků a novorozeneckého abstinčního syndromu přesně odpovídá znění, které je obsaženo v CSP a je považováno za přijatelné. Vzhledem k tomu, že znění o možném riziku serotoninového syndromu bylo ve sjednoceném souhrnu údajů o přípravku zahrnuto do bodů 4.4 a 4.5, byl bod 4.8 sjednoceného souhrnu údajů o přípravku rovněž rozšířen o tvrzení, že případy serotoninového syndromu byly zaznamenány v souvislosti s přípravky obsahujícími fentanyl, které byly podávány souběžně s vysoce serotonergními léčivými přípravky.

Bod 4.9 – Předávkování

Předávkování opiátem, jako je fentanyl, může vést k přetrvávající hypotenzi v důsledku periferní vazodilatace. Vazodilataci lze účinně zvrátit naloxonem. Pokud hypotenze přetrvává i po podání naloxonu, doporučuje se zvážit standardní léčbu hypovolemie včetně objemové léčby.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Do tohoto bodu byly zahrnuty výsledky všech farmakodynamických studií nebo studií účinnosti provedených u pediatrických pacientů a počet pediatrických pacientů byl uveden do souladu s ostatními body sjednoceného souhrnu údajů o přípravku. Informace související se studiemi indikace opiátů u pooperační bolesti u dosud neléčených subjektů byly vyňaty vzhledem k tomu, že se nejedná o indikaci přípravku Durogesic.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Texty odstavců pro absorpci, distribuci, biologickou přeměnu a vylučování jsou považovány za přijatelné. Nový podnadpis týkající se linearitu/nelinearity je odůvodněn příslušnými údaji a rovněž je považován za

přijatelný. S ohledem na zvláštní populace je text na základě údajů odůvodněný a za předpokladu provedení některých změn byl považován za přijatelný.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Znění tohoto odstavce bylo pozměněno v souladu s dostupnými informacemi tak, aby byl zajištěn soulad mezi různými léčivými přípravky obsahující fentanyl.

Příbalová informace

Příbalová informace byla sjednocena s přihlédnutím ke všem revizím souhrnu údajů o přípravku, které jsou relevantní pro příbalovou informaci.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor vzal v potaz řízení podle článku 30 směrnice 2001/83/ES týkající se léčivého přípravku Durogesic, transdermální náplasti.
- Výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sděleních pro přípravek Durogesic a související názvy a rovněž zbývající body souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace.
- Výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku.
- Výbor souhlasil se sjednoceným souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a sjednocenou příbalovou informací pro přípravek Durogesic a související názvy.

Výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Durogesic a souvisejících názvů, přičemž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Durogesic a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.