

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

Conclusiones científicas

Antecedentes

El parche transdérmico Durogesic contiene fentanilo, que es un potente opioide sintético perteneciente a los derivados de la piperidina. Se cree que la acción analgésica del fentanilo está mediada principalmente a través de receptores de opioides μ .

Los parches transdérmicos se desarrollaron como una opción de tratamiento parenteral no invasiva para evitar el mecanismo de primer paso y para lograr una liberación y concentraciones plasmáticas constantes. El fentanilo posee una elevada solubilidad en lípidos y potencia, lo que lo hace adecuado para la administración transdérmica. Los parches están disponibles en cinco concentraciones distintas: 12, 25, 50, 75 y 100 $\mu\text{g/h}$. La concentración de parche más baja disponible es de 12,5 $\mu\text{g/h}$, que se designa como 12 $\mu\text{g/h}$ para distinguirla de una dosificación de 125 $\mu\text{g/h}$ que podría recetarse utilizando múltiples parches.

El fentanilo se ha comercializado como anestésico intravenoso desde la década de 1960. Los parches transdérmicos Durogesic (fentanilo) están registrados en el ámbito nacional en los siguientes 24 países del Espacio Económico Europeo (EEE): Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Islandia, Italia, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa y Suecia.

Debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los Estados miembros con respecto a la autorización de Durogesic y denominaciones asociadas, la Comisión Europea (CE) notificó a la Agencia Europea de Medicamentos el establecimiento de un procedimiento de arbitraje oficial conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE con el fin de solucionar las diferencias en los resúmenes de características del producto (RCP) para el producto anteriormente mencionado y, así, armonizar sus distintos RCP en la UE.

El ámbito de este procedimiento se limita a los parches transdérmicos Durogesic.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Resumen de las características del producto (RCP)

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

De conformidad con la directrices de la EMA sobre el desarrollo clínico de medicamentos previstos para el tratamiento del dolor (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) y con las directrices de la OMS sobre el alivio del dolor oncológico, la gravedad del dolor puede clasificarse como leve, moderado y severo. Dado que el término «dolor intratable» no está definido adecuadamente, se ha sustituido por «severo», que incluye el término «intratable».

Se ha demostrado la eficacia de Durogesic en 6 estudios en adultos con dolor no maligno, de los que 5 eran de etiqueta abierta y 3 no tenían un grupo comparador. Los pacientes (N=1667) incluidos presentaban dolor de espalda crónico, osteoartritis o artritis reumatoide o dolor de origen no especificado. Estos estudios duraron entre 28 días y 13 meses.

El uso de parches de fentanilo está muy consolidado, tal como demuestran las importantes bases de datos, en condiciones severas de dolor maligno y no maligno (p. ej., en caso de quemaduras graves o lesión postraumático). Por tanto, el CHMP aprobó la propuesta del TAC de ofrecer una redacción de indicación amplia común, sin diferenciar de forma explícita entre el dolor oncológico y no oncológico. El periodo de tratamiento esperado se restringe al tratamiento con opioides continuo y a largo plazo para el dolor crónico severo.

Indicaciones pediátricas

Tal como se señala en el Informe Público de Evaluación de octubre de 2007 sobre datos pediátricos, el tratamiento a largo plazo del dolor crónico severo en niños a partir de los 2 años que reciben tratamiento con opioides se indica en la sección 4.1 del RCP armonizado propuesto, y también está presente en la mayoría de RCP. La redacción propuesta se ha desarrollado para alinear las poblaciones evaluadas en estudios clínicos y para mantener la alineación entre indicaciones tanto para pacientes adultos como pediátricos.

Sección 4.2. – Posología y forma de administración

Por motivos de seguridad se ha añadido a esta subsección el texto que precisa que debe utilizarse la dosis eficaz más baja. La información proporcionada en la sección 4.2 se presenta parcialmente en hasta tres tablas, y se utilizará únicamente para la conversión desde otros opioides a Durogesic pero no al revés:

Tabla 1 - Conversión de potencia equianalgésica: Debido a las diferencias en la potencia relativa de diversos analgésicos opioides, es necesaria una orientación referente a las dosis equianalgésicas de diversas medicaciones. La Tabla 1 inicialmente propuesta se ha simplificado a petición del CHMP, y ya se proporcionan los factores de conversión de una sustancia activa a morfina oral, con la intención de reducir el riesgo de errores en la conversión desde otros opioides a morfina oral, gracias a una menor cantidad de cálculos.

Tabla 2: Diseñada para pacientes adultos que necesitan rotar o convertir otro régimen de opioides (relación de conversión de morfina oral a fentanilo transdérmico aproximadamente igual a 150:1).

Tabla 3: Donner y otros (1996) propusieron una tabla de conversión alternativa de morfina oral al sistema terapéutico transdérmico (STT) de fentanilo, basándose en datos procedentes de un estudio clínico del STT de fentanilo en pacientes tolerantes de regímenes estables de liberación sostenida (RS) de morfina ¹.

Pacientes que nunca han recibido opioides

Aunque la experiencia clínica es limitada con Durogesic en pacientes que nunca han recibido opioides y, en general, no se recomienda la vía transdérmica en estos pacientes, el TAC reconoce que, en circunstancias clínicas excepcionales, podría considerarse el uso del parche de fentanilo de 12 µg/h cuando no se considere adecuado iniciar el tratamiento con opioides orales. En estos casos, se ha añadido como advertencia el potencial de una hipoventilación posiblemente mortal.

Poblaciones especiales

Debe observarse atentamente a los pacientes de edad avanzada o con disfunción renal o hepática y reducir la dosis si es necesario. En pacientes de edad avanzada o pacientes con disfunción renal o hepática que no han recibido nunca opioides, a veces es necesaria y adecuada la iniciación de un tratamiento con opioides con una formulación transdérmica (p ej. cuando se presenta dificultad para tragar). En estos casos, los beneficios de este tratamiento deberían ser mayores que los riesgos (depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria).

Población pediátrica

Los pacientes de 16 años o más reciben la dosificación de los adultos, y para los de edades comprendidas entre los 2 y los 16 años, se ha facilitado una tabla con las dosificaciones recomendadas de Durogesic para pacientes pediátricos basada en la dosis diaria oral de morfina.

▪ Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento

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.

Dado que no hay datos farmacocinéticos disponibles que respalden la seguridad de sustituir parches a intervalos de 48 horas, el TAC no recomienda intervalos de dosificación inferiores a 72 horas. Sustituir el parche antes de transcurridas 72 horas puede dar lugar a una mayor concentración sérica de fentanilo, lo que podría aumentar el riesgo de aparición de acontecimientos adversos. El TAC ha aclarado que únicamente puede sustituirse un parche después de transcurridas 48 horas, cuando la analgesia es insuficiente, en la primera aplicación. Además, solo se aconseja la sustitución temprana del parche en el infrecuente caso de un problema de adhesión en el parche. En tal caso se recomienda que se sigan estrechamente los aumentos en las concentraciones séricas en el paciente.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

Se han incluido en el RCP armonizado contraindicaciones relacionadas con una depresión respiratoria severa, hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes y el uso en dolor agudo o posoperatorio.

Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se realizaron revisiones en las siguientes secciones: uso en pacientes que nunca han recibido opioides y en pacientes que no toleran los opioides, y uso durante la fiebre o en caso de aplicación externa de calor, y se han eliminado las advertencias de precaución sobre la intercambiabilidad dado que es necesario seguir las directrices locales sobre la distribución de los parches de fentanilo, que puede diferir entre los Estados miembros.

Otras advertencias incluidas en la sección 4.4 son: enfermedad pulmonar crónica; dependencia de drogas y potencial de abuso; sistema nervioso central, incluida una mayor presión intracraneal; cardiopatía; hipotensión; disfunción hepática; disfunción renal; depresión respiratoria; síndrome de la serotonina; exposición accidental por transferencia de parche; uso en pacientes ancianos; tubo gastrointestinal; población pediátrica; lactancia; y pacientes con miastenia gravis. Se ha incluido una advertencia para los pacientes con disfunción renal de que es necesaria la observación cuidadosa de la aparición de síntomas de toxicidad por fentanilo (y de que se reduzca la dosis si es necesario) dado que en esta población de pacientes no se ha evaluado la farmacocinética del fentanilo.

Con respecto a las interacciones con inhibidores de CYP3A4, aunque no se recomiende el uso concomitante con Durogesic, en los casos en que los beneficios sean superiores al mayor riesgo de efectos adversos, en la mayoría de casos se consideró suficiente un periodo de reposo farmacológico de 2 días antes de aplicar el primer parche de Durogesic. No obstante, se ha añadido una advertencia de que sería necesario un tiempo más largo para los inhibidores de CYP3A4 con una prolongada semivida (como la amiodarona) o para inhibidores de CYP3A4 con inhibición dependiente del tiempo o basada en mecanismos (como la eritromicina, nicardipina, idelalisib y ritonavir), y que debe consultarse la información sobre el producto del inhibidor de CYP3A4 con relación a la semivida y a la duración del efecto inhibitorio antes de aplicar el primer parche de Durogesic.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones propuestas relacionadas con la farmacodinámica se aprobaron en los procedimientos compartidos del informe periódico de seguridad en 2010 y 2015. Dichas interacciones son las siguientes: interacciones relacionadas con la farmacodinámica con medicamentos de acción central y alcohol, inhibidores de la monoamino-oxidasa, fármacos serotoninérgicos y uso concomitante de agonistas/antagonistas mixtos de opioides, e interacciones relacionadas con la farmacocinética con inhibidores de CYP3A4 y con inductores de CYP3A4.

Sección 4.6 – Fertilidad, embarazo y lactancia

Dado que se sabe que el paso a la placenta del fentanilo se produce durante el embarazo en seres humanos y dado que se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, se ha incluido una advertencia de que Durogesic no debería utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. El CHMP aprobó la redacción propuesta para la lactancia acordada para los parches transdérmicos que contienen fentanilo durante dos procedimientos compartidos anteriores del informe periódico de seguridad. La redacción de la subsección «Fertilidad» se ha modificado para garantizar la consistencia entre los distintos medicamentos que contienen fentanilo.

Sección 4.7 – Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La redacción de esta sección se ha modificado de acuerdo con el procedimiento compartido del informe periódico de seguridad (2010), en el sentido de que Durogesic puede afectar a la capacidad mental o física requerida para la ejecución de tareas potencialmente peligrosas como la conducción o el manejo de maquinaria.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

El TAC ha resumido en esta sección las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas basándose en el conjunto total de datos de seguridad obtenidos de 11 ensayos clínicos, con un total de 1 854 pacientes adultos y pediátricos participantes. La lista propuesta de reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia a partir de los datos de seguridad reunidos se consideró aceptable, con una modificación menor para mejorar la legibilidad.

Se propuso la tabla con reacciones adversas a partir de datos de ensayos clínicos y de información posterior a la comercialización conjuntamente para pacientes adultos y pediátricos, en línea con la tabla actual de reacciones adversas en el perfil de seguridad básico (CSP). Dado que no hay diferencias obvias en el perfil de seguridad entre pacientes adultos y pediátricos, se consideró aceptable la decisión del TAC de no incluir una tabla separada. Se han abordado y resuelto las diferencias importantes entre RCP referentes a las frecuencias asignadas a reacciones adversas individuales.

La redacción referente a tolerancia y dependencia, síndrome de abstinencia para opioides, y síndrome de abstinencia neonatal sigue exactamente la redacción incluida en el CSP y se considera aceptable. Dado que la redacción acerca del riesgo potencial del síndrome de la serotonina se ha incluido en las secciones 4.4 y 4.5 del RCP armonizado, también se ha actualizado la sección 4.8 del RCP con una declaración de que se han comunicado casos del síndrome de la serotonina cuando se administran productos que contienen fentanilo de forma concomitante con medicamentos muy serotoninérgicos.

Sección 4.9 – Sobredosis

La sobredosis de un opioide como el fentanilo podría dar lugar a una hipotensión persistente debido a la vasodilatación periférica. La vasodilatación se revierte de forma eficaz con la naloxona. Si la hipotensión persiste tras la administración de la naloxona, se recomienda considerar la práctica médica habitual para la hipovolemia, incluida la gestión de fluidos.

Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas

Los resultados de todos los estudios farmacodinámicos o de eficacia llevados a cabo en pacientes pediátricos se han incluido en esta sección y el número de pacientes pediátricos se ha ajustado a las demás secciones del RCP armonizado. No se ha conservado la información relacionada con estudios en la indicación de dolor posoperatorio en pacientes que nunca han recibido opioides, dado que no corresponde a la indicación de Durogesic.

Sección 5.2 - Propiedades farmacocinéticas

Los textos para las subsecciones absorción, distribución, biotransformación y excreción se consideran aceptables. El nuevo subencabezado sobre linealidad/no linealidad está justificado mediante datos adecuados y también se considera aceptable. Con respecto a las «poblaciones especiales» el texto basado en los datos está justificado y se consideró aceptable con algunas modificaciones.

Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad

La redacción de esta subsección se ha modificado de acuerdo con la información disponible para garantizar la consistencia entre los distintos medicamentos que contienen fentanilo.

Prospecto

El prospecto se ha armonizado teniendo en cuenta todas las revisiones del RCP relevantes para el prospecto.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE en lo concerniente al medicamento parches transdérmicos Durogesic;
- El Comité ha examinado las divergencias identificadas en la notificación para Durogesic y denominaciones asociadas, así como en las secciones restantes del RCP, en el etiquetado y en el prospecto.
- El Comité ha revisado la totalidad de los datos presentados por el TAC en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto.
- El Comité ha mostrado su acuerdo en la armonización del resumen de las características del producto, etiquetado, envasado y prospecto para Durogesic y las denominaciones asociadas.

El CHMP recomendó modificar los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluyen en el anexo III el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto para Durogesic y denominaciones asociadas.

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de Durogesic y denominaciones asociadas continúa siendo favorable, sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto.