

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

Conclusions scientifiques

Informations sur le produit

Le dispositif transdermique Durogesic contient du fentanyl, qui est un analgésique opioïde synthétique puissant appartenant aux dérivés de la pipéridine. On pense que l'action analgésique du fentanyl est médiée principalement par les récepteurs opioïdes μ .

Les dispositifs transdermiques ont été développés en tant qu'option de traitement parentéral non invasif afin d'éviter l'effet de premier passage et d'obtenir une libération et une concentration plasmatique constantes. La haute solubilité du fentanyl dans les lipides et sa puissance élevée en font un produit adapté à l'administration transdermique. Le dispositif transdermique existe en 5 dosages disponibles: 12, 25, 50, 75 et 100 $\mu\text{g/h}$. Le dispositif transdermique le plus faiblement dosé est de 12,5 $\mu\text{g/h}$, désigné par 12 $\mu\text{g/h}$ pour le différencier d'une dose de 125 $\mu\text{g/h}$ qui pourrait être prescrite en utilisant plusieurs dispositifs transdermiques.

Le fentanyl a été commercialisé comme anesthésique i.v. depuis les années 60. Les dispositifs transdermiques Durogesic (fentanyl) sont enregistrés sur le plan national dans les 24 pays de l'Espace économique européen (EEE) suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie et Suède.

Compte tenu des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation de Durogesic et des noms associés, la Commission européenne (CE) a officiellement saisi l'Agence européenne des médicaments en application de l'article 30 de la directive 2001/83/CE afin de remédier aux divergences entre les résumés des caractéristiques du produit (RCP) autorisés pour le produit sus-mentionné, et d'harmoniser ainsi les RCP dans l'ensemble de l'UE.

La portée de cette procédure est limitée aux dispositifs transdermiques Durogesic.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Selon les lignes directrices de l'EMA sur le Développement clinique des médicaments prévus pour le traitement de la douleur (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) et les lignes directrices de l'OMS sur le soulagement de la douleur cancéreuse, la sévérité de la douleur peut être qualifiée de légère, modérée et sévère. Étant donné que le terme «douleur difficile à traiter» n'est pas correctement défini, il a été remplacé par «sévère», qui comprend le terme «difficile à traiter».

L'efficacité de Durogesic a été montrée dans six études menées chez des adultes souffrant de douleurs non malignes, dont cinq études ouvertes et trois n'incluant pas de groupe comparateur. Les sujets inclus (N = 1 667) souffraient de douleurs lombaires chroniques, d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde, ou de douleur d'origine non précisée. La durée des études oscillait entre 28 jours et 13 mois.

L'utilisation de dispositifs transdermiques de fentanyl est bien établie, comme cela est mis en évidence par les importantes bases de données, dans le cadre d'affections douloureuses malignes ainsi que d'affections douloureuses non malignes sévères (par exemple dans le cadre de brûlures graves ou de lésions post-traumatiques). Par conséquent, la proposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'attribuer une formulation d'indication large commune, ne différenciant pas explicitement la

douleur cancéreuse de la douleur non cancéreuse, a été adoptée par le CHMP. La durée de traitement prévue est restreinte au traitement par opioïdes continu et à long terme des douleurs chroniques sévères.

Indications pédiatriques

Comme mentionné dans le Rapport public d'évaluation d'octobre 2007 au sujet des données pédiatriques, la prise en charge à long terme des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans qui reçoivent un traitement par opioïdes est indiquée dans la rubrique 4.1 du RCP harmonisé proposé, et est également présente dans la majorité des RCP. La formulation proposée a été développée pour homogénéiser les populations évaluées dans les études cliniques et pour maintenir l'homogénéisation entre les indications pour les patients adultes et pédiatriques.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Pour des raisons de sécurité, l'ajout du texte indiquant que la dose efficace la plus faible doit être utilisée a été inclus dans ce paragraphe. Les informations fournies dans la rubrique 4.2 sont partiellement présentées dans trois tableaux au maximum et ne sont utilisées que pour la conversion à partir d'autres opioïdes vers Durogesic et non l'inverse:

Tableau 1 - Conversion de la puissance équianalgésique: En raison des différences de puissance relative de différents analgésiques opioïdes, des recommandations sont nécessaires en ce qui concerne les doses équianalgésiques de différents médicaments. Le Tableau 1 initialement proposé a été simplifié à la demande du CHMP, où les facteurs de conversion à partir d'un médicament vers la morphine par voie orale sont déjà fournis, dans l'intention de réduire les risques d'erreurs de conversion à partir d'autres opioïdes vers la morphine par voie orale, grâce à des calculs réduits.

Tableau 2: Conçu pour les patients adultes nécessitant une alternance avec, ou une conversion à partir d'un autre traitement à base d'opioïdes (ratio de conversion de la morphine par voie orale vers le fentanyl transdermique égal à environ 150:1).

Tableau 3: Un autre tableau de conversion de la morphine par voie orale vers le système thérapeutique transdermique (TTS) de fentanyl, basé sur des données provenant d'une étude clinique de TTS de fentanyl chez des sujets tolérants sur des schémas thérapeutiques stables de morphine à libération prolongée (SR), a été proposé en 1996 par Donner et al. (1996)¹.

Patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes

Bien que l'expérience clinique avec Durogesic chez des patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes soit limitée et qu'en général, la voie transdermique ne soit pas recommandée chez ces patients, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché reconnaît que dans des circonstances cliniques exceptionnelles, le dispositif transdermique de fentanyl dosé à 12 µg/h peut être envisagé, lorsque l'instauration d'un traitement par opioïdes administrés par voie orale n'est pas considérée comme appropriée. Dans ces cas, le risque d'hypoventilation potentiellement fatale a été ajouté en avertissement.

Populations particulières

Les patients âgés ou les patients insuffisants rénaux ou hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et des réductions de dose doivent être réalisées si nécessaire. Chez les patients âgés ou les patients insuffisants rénaux ou hépatiques n'ayant jamais reçu d'opioïdes, il peut y avoir des cas pour lesquels l'instauration d'un traitement par opioïdes avec une formulation transdermique est nécessaire et appropriée

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.

(par exemple en cas de difficultés pour avaler). Dans ces cas, les bénéfices de ce traitement doivent être supérieurs aux risques (dépression du système nerveux central et dépression respiratoire).

Population pédiatrique

Les enfants âgés de 16 ans et plus suivent les doses indiquées pour l'adulte, et pour les enfants âgés de 2 à 16 ans, un tableau a été fourni et contient les doses de Durogesic recommandées pour les patients pédiatriques, basées sur la dose quotidienne de morphine par voie orale.

▪ Titration de la dose et traitement d'entretien

Étant donné qu'aucune donnée de pharmacocinétique (PK) ne permet d'établir que le remplacement des dispositifs transdermiques à intervalles de 48 heures est sûr, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne recommande pas d'intervalles d'administration inférieurs à 72 heures. Le remplacement du dispositif transdermique avant 72 heures peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de fentanyl, ce qui pourrait augmenter le risque d'événements indésirables. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a précisé qu'un dispositif transdermique peut être remplacé après 48 heures uniquement lors de la première application, lorsque l'analgésie est insuffisante. En outre, un remplacement précoce du dispositif transdermique n'est recommandé que dans le cas rare où il y a un problème d'adhérence du dispositif. Dans ce cas, il est recommandé que le patient fasse l'objet d'une surveillance étroite pour détecter une augmentation des concentrations sériques.

Section 4.3 – Contre-indications

Des contre-indications liées à une dépression respiratoire sévère, à une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients et à l'utilisation dans les douleurs aiguës ou postopératoires ont été incluses dans le RCP harmonisé.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des révisions ont été apportées aux rubriques: utilisation chez des patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes et ne tolérant pas les opioïdes, et patients fébriles ou exposés à une chaleur extérieure; et des mises en garde sur l'interchangeabilité ont été supprimées étant donné qu'il est nécessaire de suivre les recommandations locales en ce qui concerne la distribution des dispositifs transdermiques de fentanyl, qui peuvent différer entre les États membres.

Les autres mises en garde incluses dans la rubrique 4.4 sont les suivantes: maladie pulmonaire chronique, dépendance médicamenteuse et risque d'abus, système nerveux central y compris augmentation de la pression intracrânienne, cardiopathies, hypotension, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, dépression respiratoire, syndrome sérotoninergique, exposition accidentelle par transfert de dispositif transdermique, utilisation chez les patients âgés, tractus gastro-intestinal, population pédiatrique, allaitement et patients atteints de myasthénie grave. Une mise en garde pour les patients insuffisants rénaux a été incluse et mentionne qu'une surveillance soigneuse à la recherche de signes de toxicité du fentanyl est justifiée (et une réduction posologique doit être réalisée si nécessaire), étant donné que la pharmacocinétique n'a pas été évaluée au sein de cette population de patients.

En ce qui concerne les interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4, bien que l'utilisation concomitante avec Durogesic ne soit pas recommandée, lorsque les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets indésirables, une période de sevrage de 2 jours avant la première application du dispositif transdermique Durogesic a été considérée comme suffisante dans la plupart des cas. Cependant, une mise en garde a été ajoutée mentionnant qu'un temps supplémentaire serait nécessaire pour les inhibiteurs du CYP3A4 avec une demi-vie plus longue (tels que l'amiodarone) ou les inhibiteurs du CYP3A4 avec une inhibition

dépendante du temps ou basée sur le mécanisme (tels que l'érythromycine, la nicardipine, l'idélalisib, le ritonavir), et que les informations sur le produit de l'inhibiteur du CYP3A4 doivent être consultées pour obtenir des informations sur la demi-vie et la durée de l'effet inhibiteur avant d'appliquer le premier dispositif transdermique Durogesic.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions liées à la pharmacodynamique proposées ont été adoptées dans le cadre des procédures de répartition des tâches relatives aux PSUR en 2010 et 2015. Ce sont les suivantes: interactions liées à la pharmacodynamique avec des médicaments à action centrale et l'alcool, inhibiteurs de la monoamine oxydase, médicaments sérotoninergiques et utilisation concomitante d'agonistes/antagonistes opioïdes mixtes et interactions liées à la pharmacocinétique avec des inhibiteurs du CYP3A4 et des inducteurs du CYP3A4.

Rubrique 4.6 - Fertilité, grossesse et allaitement

L'on sait que le fentanyl traverse la barrière placentaire dans les grossesses humaines et que le risque potentiel pour les humains est inconnu. Dès lors, une mise en garde a été incluse mentionnant que Durogesic ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité claire. La formulation proposée pour l'allaitement, qui avait été acceptée en ce qui concerne les dispositifs transdermiques contenant du fentanyl pendant deux précédentes procédures de répartition des tâches relatives aux PSUR, a été adoptée par le CHMP. La formulation pour le paragraphe «Fertilité» a été modifiée afin d'assurer une cohérence entre les différents médicaments contenant du fentanyl.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La formulation de cette rubrique a été modifiée conformément à la procédure de répartition des tâches relative au PSUR (2010), mentionnant que Durogesic peut perturber l'aptitude mentale et/ou physique nécessaire à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses, telles que conduire ou utiliser des machines.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a résumé les effets indésirables les plus couramment observés dans cette rubrique d'après les données de sécurité regroupées issues de 11 essais cliniques auprès d'un total de 1 854 patients adultes et pédiatriques ayant participé. La liste proposée des effets indésirables les plus couramment observés à partir des données de sécurité regroupées a été considérée comme acceptable, avec une modification mineure visant à améliorer la compréhension.

Un tableau a été proposé, contenant les effets indésirables à partir d'essais cliniques et de données après commercialisation pour des sujets adultes et pédiatriques regroupés, conformément au tableau actuel des effets indésirables dans le Profil de sécurité principal (CSP). Étant donné qu'il n'y avait aucune différence majeure dans le profil de sécurité entre les patients adultes et pédiatriques, la décision du titulaire de mise sur le marché de ne pas inclure de tableau distinct a été considérée comme acceptable. Les différences majeures entre les RCP concernant les fréquences attribuées pour les effets indésirables individuels ont été examinées et résolues.

La formulation relative à la tolérance et à la dépendance, aux symptômes de sevrage des opioïdes et au syndrome de sevrage néonatal suit exactement la formulation incluse dans le CSP et est considérée comme acceptable. Étant donné que la formulation relative au risque potentiel de syndrome sérotoninergique a été incluse dans les rubriques 4.4 et 4.5 du RCP harmonisé, la rubrique 4.8 du RCP

harmonisé a également été mise à jour avec une mention indiquant que des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'administration concomitante de produits contenant du fentanyl et de médicaments hautement sérotoninergiques.

Rubrique 4.9 - Surdosage

Le surdosage d'un opioïde tel que le fentanyl pourrait entraîner une hypotension persistante due à une vasodilatation périphérique. La vasodilatation est antagonisée efficacement par la naloxone. Si l'hypotension persiste après l'administration de naloxone, il est recommandé d'envisager des soins médicaux standard pour le traitement de l'hypovolémie, notamment une prise en charge liquidienne.

Paragraphe 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les résultats de toutes les études pharmacodynamiques ou d'efficacité menées chez des patients pédiatriques ont été inclus dans cette rubrique et le nombre de patients pédiatriques a été mis en conformité avec les autres rubriques du RCP harmonisé. Les informations liées aux études dans l'indication de la douleur postopératoire chez des patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes n'ont pas été retenues étant donné que celle-ci ne fait pas partie de l'indication de Durogesic.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Les textes pour les paragraphes absorption, distribution, biotransformation et excrétion sont considérés comme acceptables. Le nouveau sous-titre sur la linéarité/non-linéarité est justifié par des données adéquates et est considéré comme acceptable. En ce qui concerne les «Populations spécifiques», le texte basé sur les données est justifié et a été considéré comme acceptable, moyennant certaines modifications.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

La formulation de ce paragraphe a été modifiée conformément aux informations disponibles pour assurer une cohérence entre les différents médicaments contenant du fentanyl.

Notice

La notice a été harmonisée en tenant compte de toutes les révisions du RCP qui la concernent.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE concernant le médicament dispositifs transdermiques Durogesic;
- le comité a examiné les divergences identifiées dans la notification pour Durogesic et noms associés, ainsi que les rubriques restantes du RCP, de l'étiquetage et de la notice;
- le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à l'appui de l'harmonisation proposée des informations du produit;
- le comité a accepté un résumé harmonisé des caractéristiques du produit, des étiquetages, des notices pour Durogesic et noms associés.

Le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, les étiquetages et les notices figurent à l'annexe III pour Durogesic et noms associés.

En conséquence, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de Durogesic et noms associés demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.