

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Informazioni generali

Il cerotto transdermico Durogesic contiene fentanil, un potente analgesico oppiaceo sintetico appartenente ai derivati della piperidina. Si ritiene che l'azione analgesica di fentanil sia mediata principalmente tramite i recettori di oppioidi μ .

I cerotti transdermici sono stati sviluppati come opzione terapeutica parenterale non invasiva per evitare l'effetto di primo passaggio e ottenere un rilascio e livelli plasmatici costanti. Il fentanil ha un'elevata solubilità lipidica e forte potenza, caratteristiche che lo rendono adatto alla somministrazione transdermica. Il cerotto è disponibile in cinque diversi dosaggi: 12, 25, 50, 75 e 100 $\mu\text{g/h}$. Il dosaggio più basso disponibile per il cerotto è di 12,5 $\mu\text{g/h}$, indicato come 12 $\mu\text{g/h}$ per distinguerlo dal dosaggio di 125 $\mu\text{g/h}$ che potrebbe essere prescritto utilizzando più cerotti.

Il fentanil è stato commercializzato come anestetico endovenoso a partire dagli anni Sessanta. I cerotti transdermici Durogesic (fentanil) sono registrati a livello nazionale nei seguenti 24 paesi dello Spazio economico europeo (SEE): Austria, Belgio, Cipro, Croazia, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Islanda, Italia, Lussemburgo, Malta, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica ceca, Slovenia, Spagna, Svezia e Ungheria.

A causa delle decisioni nazionali divergenti adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione di Durogesic e denominazioni associate, la Commissione europea ha notificato all'EMA un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di risolvere le divergenze tra le informazioni sul prodotto autorizzate a livello nazionale, relativamente ai prodotti succitati e pertanto armonizzarle in tutta l'UE.

La portata di questa procedura è limitata ai cerotti transdermici Durogesic.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)

Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Ai sensi della "Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment of Pain (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) [Linee guida sullo sviluppo clinico di medicinali destinati al trattamento del dolore] dell'EMA e alle linee guida dell'OMS sul sollievo dal dolore causato dal cancro, la gravità del dolore può essere classificata come lieve, moderata e intensa. Poiché il termine "dolore intrattabile" non è correttamente definito, è stato sostituito da "intenso", che comprende il termine "intrattabile".

L'efficacia di Durogesic è stata dimostrata in sei studi su soggetti adulti con dolore non maligno, cinque dei quali erano in aperto e 3 privi di braccio di confronto. I soggetti (N=1667) inclusi negli studi soffrivano di lombalgia cronica, osteoartrite o artrite reumatoide o dolore di origine non specificata. Gli studi hanno avuto una durata compresa tra 28 giorni e 13 mesi.

L'uso di cerotti a base di fentanil è ben noto, come testimoniato dall'ampia banca dati, in condizioni di dolore maligno e non maligno intenso (ad es. in situazioni di gravi ustioni o lesioni post-traumatiche). Pertanto la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di dare un'indicazione comune ampia, senza distinguere esplicitamente tra dolore causato da cancro e dolore di diversa origine, è stata approvata dal CHMP. La tempistica prevista del trattamento è limitata al trattamento continuo e a lungo termine del dolore cronico intenso mediante oppioidi.

Indicazioni pediatriche

Come indicato nella relazione di valutazione pubblica dell'ottobre 2007 relativa ai dati pediatrici, la gestione a lungo termine del dolore cronico nei bambini a partire dai 2 anni di età che ricevono una terapia con oppiacei è indicata nel paragrafo 4.1 delle caratteristiche del prodotto armonizzate e figura anche nella maggior parte delle caratteristiche dei prodotti. La formulazione proposta è stata sviluppata per allineare le popolazioni valutate negli studi clinici e mantenere l'allineamento tra le indicazioni per pazienti adulti e pediatrici.

Paragrafo 4.2 – Posologia e modo di somministrazione

Per motivi di sicurezza, è stato aggiunto in questa sottosezione il testo secondo cui dovrebbe essere utilizzata la dose minima efficace. Le informazioni fornite nel paragrafo 4.2 sono presentate parzialmente in un massimo di tre tabelle e devono essere utilizzate unicamente per la conversione da altri oppioidi a Durogesic e non viceversa:

Tabella 1 - Conversione della potenza equianalgesica: A causa delle differenze nella potenza relativa dei vari analgesici oppioidi, è necessaria una guida per quanto riguarda le dosi equianalgesiche dei diversi farmaci. La tabella 1 inizialmente proposta è stata semplificata su richiesta del CHMP, con l'indicazione già presente dei fattori di conversione da farmaco a morfina per via orale, con l'intenzione di ridurre il rischio di errori nella conversione da altri oppioidi alla morfina per via orale, a causa di un calcolo inferiore.

Tabella 2: destinata ai pazienti adulti che hanno l'esigenza di applicare la rotazione o la conversione da un altro regime di oppioidi (rapporto di conversione da morfina per via orale a cerotto transdermico a base di fentanil pari a circa 150:1).

Tabella 3: nel 1996 è stata proposta da Donner et al. una tabella di conversione alternativa da morfina per via orale a sistema terapeutico transdermico a base di fentanil (TTS), basata sui dati di uno studio clinico del TTS a base di fentanil in soggetti tolleranti a regimi stabili di morfina a rilascio prolungato (SR) (1996)¹.

Pazienti non sottoposti a trattamento con oppioidi

Sebbene l'esperienza clinica sia limitata a Durogesic in pazienti non sottoposti a trattamento con oppioidi e in generale non sia consigliata la via transdermica in questo tipo di pazienti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riconosce che in circostanze cliniche eccezionali potrebbe essere considerato il cerotto a base di fentanil da 12 µg/h, qualora non sia ritenuto opportuno avviare un trattamento con oppioidi per via orale. In questi casi è stata aggiunta la possibilità di ipoventilazione potenzialmente letale.

Popolazioni speciali

I pazienti anziani o le persone affette da insufficienza renale o epatica devono essere osservati attentamente e se necessario occorre effettuare riduzioni delle dosi. Nei pazienti anziani non sottoposti a trattamento con oppioidi o nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica possono essere riscontrati alcuni casi in cui è necessario e opportuno avviare il trattamento con oppioidi con una formulazione transdermica (ad esempio in caso di difficoltà di deglutizione). In questi casi i benefici di tale trattamento dovrebbero superare i rischi (depressione del sistema nervoso centrale e depressione respiratoria).

Popolazione pediatrica

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.

Per i bambini di età pari o superiore a 16 anni occorre seguire il dosaggio per adulti, mentre per i bambini di età compresa tra 2 e 16 anni è stata fornita una tabella con i dosaggi di Durogesic consigliati per i pazienti pediatrici basati sulla dose giornaliera di morfina per via orale.

- **Titolazione della dose e terapia di mantenimento**

Poiché non sono disponibili dati di farmacocinetica a sostegno della sicurezza della sostituzione dei cerotti a intervalli di 48 ore, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non consiglia intervalli di dosaggio inferiori a 72 ore. La sostituzione del cerotto prima di 72 ore può causare un aumento delle concentrazioni sieriche di fentanil, che potrebbero aumentare il rischio di eventi avversi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha chiarito che un cerotto può essere sostituito dopo 48 ore qualora l'analgesia non sia sufficiente, soltanto alla prima applicazione. Inoltre, la sostituzione anticipata del cerotto è consigliata soltanto nella rara eventualità di un problema di aderenza del cerotto. In tal caso si consiglia di sorvegliare attentamente il paziente per verificare l'aumento delle concentrazioni sieriche.

Paragrafo 4.3 – Controindicazioni

Nelle caratteristiche del prodotto armonizzate sono state inserite le controindicazioni relative alla depressione respiratoria grave, all'ipersensibilità al principio attivo o all'utilizzo di uno degli eccipienti nel dolore acuto o postoperatorio.

Paragrafo 4.4 – Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono state apportate revisioni ai paragrafi; sono stati rimossi l'uso nei pazienti non sottoposti a trattamento con oppioidi e nei pazienti non tolleranti agli oppioidi nonché l'utilizzo in condizioni di febbre o di applicazione di calore esterno e le dichiarazioni cautelative sull'intercambiabilità, in quanto è necessario seguire linee guida locali sulla distribuzione di cerotti a base di fentanil, che possono differire tra gli Stati membri.

Altre avvertenze incluse nel paragrafo 4.4 sono: malattie polmonari croniche, tossicodipendenza e potenziale abuso, sistema nervoso centrale, tra cui aumento della pressione endocranica, malattie cardiache, ipotensione, insufficienza epatica, insufficienza renale, depressione respiratoria, sindrome serotoninergica, esposizione accidentale tramite trasferimento di cerotto, utilizzo nei pazienti anziani, tratto gastrointestinale, popolazione pediatrica, allattamento e pazienti con miastenia grave. È stata inclusa un'avvertenza per i pazienti con insufficienza renale secondo cui occorre assicurare un'attenta osservazione di eventuali segni di tossicità da fentanil (e ridurre la dose se necessario) in quanto non è stata valutata la farmacocinetica del fentanil in questa popolazione di pazienti.

Per quanto riguarda le interazioni con gli inibitori del CYP3A4, anche se non è consigliato l'uso concomitante con Durogesic, nei casi in cui i benefici superano il maggior rischio di effetti avversi, è stato considerato sufficiente un periodo di wash-out di 2 giorni prima dell'applicazione del primo cerotto di Durogesic nella maggior parte dei casi. Tuttavia è stata aggiunta un'avvertenza secondo cui sarebbe stato necessario più tempo per gli inibitori del CYP3A4 con un'emivita lunga (come l'amiodarone) o per gli inibitori del CYP3A4 con inibizione dipendente dal tempo o basata su un meccanismo (come eritromicina, nicardipina, idelalisib, ritonavir) e secondo cui è necessario consultare le informazioni sul prodotto dell'inibitore CYP3A4 per conoscere l'emivita e la durata dell'effetto inibitorio prima di applicare il primo cerotto Durogesic.

Paragrafo 4.5 – Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le interazioni proposte relative alla farmacodinamica sono state approvate nella condivisione del lavoro sui rapporti periodici aggiornati sulla sicurezza nel 2010 e nel 2015. Tali interazioni sono: interazioni legate alla

farmacodinamica con medicinali ad azione centrale e alcolici, inibitori della monoamino ossidasi, farmaci serotoninergici e uso concomitante di agonisti/antagonisti misti degli oppioidi e interazioni legate alla farmacocinetica con gli inibitori del CYP3A4 e gli induttori del CYP3A4.

Paragrafo 4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento

Essendo noto il passaggio del fentanil attraverso la placenta nella gravidanza negli esseri umani e ignoto il potenziale rischio per gli esseri umani, è stata inclusa una dichiarazione cautelativa secondo cui Durogesic non deve essere utilizzato in gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. La formulazione proposta per la lattazione/ l'allattamento al seno concordata per i cerotti transdermici contenenti fentanil durante due precedenti procedure di condivisione del lavoro sui rapporti periodici aggiornati sulla sicurezza, è stata approvata dal CHMP. La formulazione per il sottoparagrafo "Fertilità" è stata modificata al fine di garantire la coerenza tra i diversi medicinali contenenti fentanil.

Paragrafo 4.7 – Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La formulazione di questa sezione è stata modificata in base alla condivisione del lavoro sui rapporti periodici aggiornati sulla sicurezza (2010), indicando che Durogesic può compromettere la capacità mentale e/o fisica necessaria per lo svolgimento di attività potenzialmente pericolose come guidare o azionare macchinari.

Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riassunto le reazioni avverse riferite più di frequente in questo paragrafo in base ai dati di sicurezza raccolti in 11 studi clinici per un totale di 1 854 soggetti adulti e pediatrici partecipanti. L'elenco proposto delle reazioni avverse riferite più di frequente nei dati di sicurezza raccolti è stato considerato accettabile, con una modifica minore per migliorare la leggibilità.

È stata proposta la tabella con le reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dai dati successivi all'immissione in commercio sia per i soggetti adulti che per quelli pediatrici, in linea con la tabella corrente delle reazioni avverse indicate nel profilo di sicurezza principale. Poiché non sono emerse differenze significative nel profilo di sicurezza tra soggetti adulti e soggetti pediatrici, è stata ritenuta accettabile la decisione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di non includere una tabella separata. Le principali differenze tra caratteristiche dei prodotti per quanto riguarda le frequenze assegnate per le singole reazioni avverse sono state discusse e risolte.

La formulazione relativa alla tolleranza e alla dipendenza, ai sintomi di astinenza da oppiacei e alla sindrome da astinenza neonatale segue esattamente la formulazione inclusa nel profilo di sicurezza principale ed è ritenuta accettabile. Poiché la formulazione relativa al rischio potenziale di sindrome serotoninergica è stata inclusa nei paragrafi 4.4 e 4.5 della caratteristica dei prodotti armonizzata, è stato aggiornato anche il paragrafo 4.8 della caratteristica dei prodotti armonizzata, con una dichiarazione secondo cui sono stati riferiti casi di sindrome serotoninergica nella somministrazione concomitante di prodotti contenenti fentanil e di medicinali altamente serotoninergici.

Paragrafo 4.9 – Sovradosaggio

Il sovradosaggio di un oppioide come il fentanil potrebbe causare ipotensione persistente a causa della vasodilatazione periferica. La vasodilatazione viene contrastata efficacemente dal naloxone. Se l'ipotensione persiste dopo la somministrazione di naloxone, si raccomanda di valutare l'assistenza medica standard per l'ipovolemia, compresa la gestione dei fluidi.

Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche

I risultati di tutti gli studi di farmacodinamica o di efficacia condotti nei pazienti pediatrici sono stati inclusi in questo paragrafo e il numero di pazienti pediatrici è stato allineato agli altri paragrafi della

caratteristica dei prodotti armonizzata. Non sono state mantenute le informazioni relative agli studi sulle indicazioni per il dolore post-operatorio in soggetti non sottoposti a trattamento con oppioidi dal momento che queste non rientrano nell'indicazione di Durogesic.

Paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche

I test per i paragrafi relativi ad assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione sono ritenuti accettabili. Il nuovo sottotitolo sulla linearità/non linearità è giustificato da dati adeguati ed è ritenuto anch'esso accettabile. Per quanto riguarda le "popolazioni speciali", i test basati sui dati sono giustificati e sono stati ritenuti accettabili con alcune modifiche.

Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

La formulazione di questo sottoparagrafo è stata modificata in linea con le informazioni disponibili, al fine di garantire la coerenza tra i diversi medicinali contenenti fentanil.

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo è stato armonizzato tenendo conto di tutte le revisioni delle caratteristiche dei prodotti pertinenti per lo stesso.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il comitato ha esaminato il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE relativo al medicinale: cerotti transdermici Durogesic;
- il comitato ha esaminato le differenze individuate nella notifica per Durogesic e denominazioni associate, nonché gli altri paragrafi della caratteristica del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha approvato un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura, del foglio illustrativo per Durogesic e denominazioni associate;

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Durogesic e denominazioni associate.

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio/rischio di Durogesic e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.