

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

Wnioski naukowe

Informacje podstawowe

Produkt Durogesic w postaci systemu transdermalnego zawiera fentanyl, który jest silnym, syntetycznym, opiodowym lekiem przeciwbólowym należącym do pochodnych piperydyny. Uważa się, że fentanyl wywołuje działanie przeciwbólowe głównie za pośrednictwem receptorów opiodowych typu μ .

Systemy transdermalne zostały opracowane jako metoda nieinwazyjnego leczenia pozajelitowego, która umożliwia uniknięcie mechanizmu pierwszego przejścia i osiągnięcie uwalniania leku oraz jego stężenia w osoczu na stałym poziomie. Fentanyl charakteryzuje się wysoką rozpuszczalnością w tłuszczach i dużą siłą działania, co umożliwia podawanie przezskórne. Dostępnych jest 5 rodzajów plastrów o różnej mocy: 12, 25, 50, 75 i 100 $\mu\text{g/h}$. Plastry o najmniejszej dostępnej mocy uwalniają 12,5 μg leku na godzinę i są oznaczone 12 $\mu\text{g/h}$. Ma to na celu ich odróżnienie od dawki 125 $\mu\text{g/h}$, którą można przepisać, używając kilku plastrów.

Fentanyl został wprowadzony do obrotu w postaci dożylnego środka znieczulającego w latach sześćdziesiątych XX wieku. Lek Durogesic (fentanyl) w postaci systemu transdermalnego został zarejestrowany w następujących 24 krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EEA): Austria, Belgia, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Islandia, Irlandia, Luksemburg, Malta, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Słowenia, Szwecja, Węgry, Włochy i Zjednoczone Królestwo.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Durogesic i nazw produktów związanych Komisja Europejska (EC) powiadomiła Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych wersji charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) dla wymienionego wyżej produktu i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE.

Ta procedura jest ograniczona do leku Durogesic w postaci systemu transdermalnego.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej CHMP

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi rozwoju klinicznego produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia bólu (EMA/CHMP/970057/2011, popr. 11) i wytycznymi WHO dotyczącymi leczenia bólu nowotworowego ból można zaklasyfikować według natężenia jako łagodny, umiarkowany lub silny. Ponieważ określenie „ból trudny w leczeniu” nie jest odpowiednio zdefiniowane, zostało ono zastąpione terminem „silny”, który obejmuje pojęcie „trudny w leczeniu”.

Skuteczność produktu Durogesic wykazano w sześciu badaniach u osób dorosłych z bólem nienowotworowym. Wśród tych badań pięć było badaniami otwartymi, a 3 nie zawierały grupy porównawczej. Uczestnicy badań (N=1667) chorowali na zapalenie kości i stawów lub reumatoidalne zapalenie stawów, odczuwali przewlekły ból odcinka lędźwiowo-krzyżowego lub ból o nieokreślonym pochodzeniu. Badania trwały od 28 dni do 13 miesięcy.

Stosowanie plastrów z fentanylem stanowi uznaną metodę leczenia zarówno nowotworowych, jak i silnych nienowotworowych stanów bólowych (takich jak ciężkie oparzenia lub obrażenia pourazowe). Znajduje to potwierdzenie w dużej bazie danych. W związku z tym propozycja MAH, aby przedstawić wspólne sformułowanie dotyczące szerokich wskazań, bez wyraźnego rozróżnienia między bólem

nowotworowym i nienowotworowym, została poparta był przez CHMP. Przewidywane ramy czasowe leczenia są ograniczone do nieprzerwanego i długotrwałego stosowania opioidów w leczeniu silnego bólu przewlekłego.

Wskazania u dzieci i młodzieży

Jak podkreślono w publicznym sprawozdaniu oceniającym w październiku 2007 r. dotyczącym danych u dzieci i młodzieży, długofalowe postępowanie w leczeniu silnego, przewlekłego bólu u dzieci od 2. roku życia, u których stosowane są opioidy, przedstawiono w punkcie 4.1 zaproponowanej ujednoliconej ChPL. Postępowanie to jest zawarte także w większości charakterystyk produktu leczniczego. Proponowane sformułowanie zostało opracowane w celu ujednolicenia populacji ocenianych w badaniach klinicznych i utrzymania jednorodności wskazań u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

Ze względów bezpieczeństwa w tym punkcie dodano informację o tym, że należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Informacje zawarte w punkcie 4.2 są częściowo przedstawione w trzech tabelach i są pomocne jedynie podczas zamiany innych opioidów na produkt Durogesic, a nie odwrotnie:

Tabela 1 – Przeliczanie potencjału analgetycznego Z powodu różnej względnej siły działania poszczególnych opioidowych leków przeciwbólowych niezbędne są wskazówki dotyczące równoważnych dawek przeciwbólowych różnych leków. Pierwotnie zaproponowana tabela 1 była uproszczona na prośbę CHMP i zawierała współczynniki konwersji umożliwiające zamianę danego leku na morfinę podawaną doustnie. Miało to na celu zmniejszenie ryzyka popełniania błędów podczas zamiany innych opioidów na morfinę podawaną doustnie dzięki ograniczeniu obliczeń.

Tabela 2: Dotyczy pacjentów dorosłych, u których istnieje potrzeba rotacji lub zamiany z innego schematu podawania opioidów (przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 1:150).

Tabela 3: W 1996 r. Donner i wsp. zaproponowali alternatywną tabelę zamiany doustnej morfiny na fentanyl w transdermalnym systemie terapeutycznym (transdermal therapeutic system, TTS), opartą na danych pochodzących z badania klinicznego fentanylu TTS u pacjentów tolerujących stabilny schemat leczenia morfiną o przedłużonym uwalnianiu (sustained release, SR) (1996)¹.

Pacjenci nieprzyjmujący wcześniej opioidów

Mimo że doświadczenie kliniczne ze stosowaniem leku Durogesic u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów jest ograniczone i, ogólnie rzecz biorąc, droga przezskórna nie jest u nich zalecana, MAH uznał, że w uzasadnionych sytuacjach klinicznych można rozważyć zastosowanie fentanylu w postaci plastra 12 µg/h, jeśli rozpoczęcie leczenia doustnymi opioidami nie jest uważane za właściwe. Odnośnie do takich przypadków dodano w postaci ostrzeżenia informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia zagrażającej życiu hipowentylacji.

Szczególne grupy pacjentów

Należy ściśle monitorować osoby w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby i w razie potrzeby zredukować u nich dawkę leku. U osób w podeszłym wieku nieprzyjmujących wcześniej opioidów albo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby mogą występować sytuacje, w których rozpoczęcie leczenia opioidami w postaci systemu transdermalnego jest niezbędne i właściwe (np. w przypadku trudności z połykaniem). Korzyści

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.

płynące z takiego leczenia powinny przewyższać zagrożenia (działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy i depresja oddechowa).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci w wieku 16 lat i starszych jest takie same jak u osób dorosłych, natomiast dla dzieci w wieku 2–16 lat opracowano tabelę zawierającą zalecane dla nich dawki produktu Durogesic w oparciu o dobową dawkę doustnie podawanej morfiny.

▪ Zwiększanie dawki i leczenie podtrzymujące

Ponieważ nie są dostępne żadne dane farmakokinetyczne (PK) potwierdzające bezpieczeństwo zmieniania plastrów co 48 godzin, MAH nie zaleca przerw między kolejnymi dawkami krótszych niż 72 godziny. Zmiana plastra przed upływem 72 godzin może skutkować zwiększeniem stężenia fentanylu w osoczu. To z kolei może spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. MAH wyjaśnił, że tylko na wczesnym etapie leczenia plaster może być zmieniany po 48 godzinach w przypadku, gdy efekt przeciwbólowy jest niewystarczający. Poza tym wcześniejsza zmiana plastra jest zalecana tylko w rzadkich przypadkach odklejenia się plastra. Wówczas zalecane jest ściśle monitorowanie pacjenta pod kątem zwiększenia stężenia leku w surowicy.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Ujednoliconą ChPL zawiera przeciwwskazania obejmujące ciężką depresję oddechową, nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz stosowanie w ostrym lub pooperacyjnym bólu.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W punkcie tym wprowadzono zmiany; usunięto ostrzeżenia dotyczące zastosowania u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów i nietolerujących opioidów, zastosowania u pacjentów z gorączką lub narażonych na zewnętrzne źródła ciepła, a także ostrzeżenia dotyczące możliwości zamiany produktów. Uzasadniono to koniecznością przestrzegania lokalnych wytycznych w zakresie dystrybucji fentanylu w postaci plastrów; wytyczne te mogą się różnić między państwami członkowskimi.

Inne ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4 obejmują: przewlekłe choroby płuc, uzależnienia od leku i skłonność do nadużywania, ośrodkowy układ nerwowy, w tym zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, choroby serca, niedociśnienie, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia czynności nerek, depresję oddechową, zespół serotoninowy, przypadkowe przyklejenie się plastra do skóry innej osoby, stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku, przewód pokarmowy, dzieci i młodzież, karmienie piersią oraz pacjentów z miastenią. Ponieważ farmakokinetyka fentanylu nie była oceniana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dla tej grupy pacjentów dodano ostrzeżenie, że powinni być oni poddani ścisłej obserwacji pod kątem objawów toksyczności fentanylu (oraz w razie konieczności należy zmniejszyć u nich dawkę leku).

Ze względu na interakcje nie jest zalecane jednoczesne stosowanie produktu Durogesic z inhibitorami CYP3A4. Jednakże uznano, że przed pierwszym zastosowaniem plastra produktu Durogesic w sytuacjach, w których korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zazwyczaj wystarczający jest 2-dniowy okres wypłukiwania leku. Dodano jednak ostrzeżenie, że w przypadku inhibitorów CYP3A4 o długim okresie połowicznego rozpadu (takich jak amiodaron) lub inhibitorów CYP3A4 wykazujących hamowanie zależne od czasu lub oparte na mechanizmie działania enzymu (takich jak erytromycyna, nikardypina, idelalizyby, rytonawir) potrzebny będzie dłuższy okres oraz że przed pierwszym zastosowaniem plastra produktu Durogesic należy zapoznać się z informacją na temat okresu półtrwania i czasu trwania hamującego działania inhibitora CYP3A4.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaproponowane interakcje farmakodynamiczne zostały zatwierdzone we wspólnych okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR worksharings) w 2010 r. i 2015 r. Są to: interakcje farmakodynamiczne z produktami leczniczymi o działaniu ośrodkowym i alkoholem, inhibitorami monoaminooksydazy, lekami serotoninerгіcznymi oraz z jednocześnie stosowanymi opioidami o mieszanym agonistyczno-antagonistycznym mechanizmie działania, a także interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami CYP3A4 i induktorami CYP3A4.

Punkt 4.6 – Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ponieważ stwierdzono, że fentanyl przenika przez łożysko u kobiet w ciąży, a potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane, umieszczono ostrzeżenie, iż produkt Durogesic nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Zaproponowane sformułowanie dotyczące laktacji i karmienia piersią, które zostało zatwierdzone w odniesieniu do systemów transdermalnych zawierających fentanyl w dwóch poprzednich procedurach PSUR-WS, zostało poparte przez CHMP. Sformułowanie w podpunkcie „Płodność” zostało poprawione w celu zapewnienia spójności między różnymi produktami leczniczymi zawierającymi fentanyl.

Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sformułowanie w tym punkcie zostało zmienione zgodnie ze wspólnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (2010 r.) i zawiera informację, że produkt Durogesic może zaburzać psychiczną i/lub fizyczną zdolność niezbędną do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

W tym punkcie MAH podsumował najczęściej zgłaszane działania niepożądane w oparciu o zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z 11 badań klinicznych, w których łącznie uczestniczyło 1854 dorosłych i dzieci. Proponowana lista najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych opracowana na podstawie zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa została uznana za możliwą do zaakceptowania po wprowadzeniu niewielkiej zmiany w celu zwiększenia czytelności.

Zaproponowano tabelę zawierającą działania niepożądane u dorosłych oraz dzieci i młodzieży sporządzoną na podstawie badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Jest ona zgodna z aktualną tabelą działań niepożądanych zawartą w podstawowym profilu bezpieczeństwa (Core Safety Profile, CSP). Ponieważ nie stwierdzono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa między dorosłymi a dziećmi i młodzieżą, decyzję MAH, aby nie umieszczać oddzielnej tabeli, uznano za możliwą do przyjęcia. Omówiono i rozstrzygnięto główne rozbieżności między charakterystykami produktu leczniczego dotyczące przypisanych poszczególnym działaniom niepożądanym częstości ich występowania.

Sformułowanie dotyczące tolerancji i uzależnienia, objawów z odstawienia opioidów oraz zespołu z odstawienia u noworodków jest zgodne ze stwierdzeniem zawartym w CSP i uznano je za możliwe do przyjęcia. Ponieważ sformułowanie dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego zostało umieszczone w punktach 4.4 i 4.5 ujednoliconej ChPL, punkt 4.8 ujednoliconej ChPL został także uzupełniony o stwierdzenie, że zespół serotoninowy był zgłaszany w przypadku jednoczesnego stosowania produktów zawierających fentanyl i produktów leczniczych o silnym działaniu serotoninerгіcznym.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

Przedawkowanie opioidów, takich jak fentanyl, może prowadzić do uporczywego niedociśnienia spowodowanego rozszerzeniem naczyń obwodowych. Takie działanie można skutecznie odwrócić za

pomocą naloksonu. W przypadku utrzymywania się niedociśnienia po podaniu naloksonu należy rozważyć zastosowanie standardowego leczenia hipowolemii, w tym przetaczanie płynów.

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

W tym punkcie uwzględniono wyniki wszystkich badań właściwości farmakodynamicznych lub badań skuteczności przeprowadzonych u dzieci i młodzieży. Liczbę pacjentów pediatrycznych ujednolicono z innymi punktami zharmonizowanej ChPL. Nie pozostawiono informacji na temat badań dotyczących leczenia pooperacyjnego bólu u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów, ponieważ nie jest to wskazanie do stosowania produktu Durogesic.

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

Zawarte w podpunktach informacje dotyczące wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji zostały uznane za możliwe do zaakceptowania. Nowy podpunkt dotyczący liniowości/nieliniowości jest uzasadniony odpowiednimi danymi i również został uznany za możliwy do zaakceptowania. Jeśli zaś chodzi o podpunkt „Szczególne grupy pacjentów”, informacje sformułowane na podstawie danych są uzasadnione i uznano je za możliwe do zaakceptowania z pewnymi zmianami.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzenia w tym punkcie zostały zmienione zgodnie z dostępnymi informacjami. Miało to na celu zapewnienie spójności między różnymi produktami leczniczymi zawierającymi fentanyl.

Ulotka dla pacjenta

Ulotka dla pacjenta została ujednoliconą po uwzględnieniu wszystkich zmian w ChPL, które są mają znaczenie w odniesieniu do niej.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że:

- Komitet rozpatrzył odwołanie na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE dotyczące produktu leczniczego Durogesic w postaci systemu transdermalnego;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Durogesic i nazw produktów związanych oraz w pozostałych punktach ChPL, oznakowaniach opakowań i ulotkach dla pacjenta;
- Komitet przeanalizował całość danych przedstawionych przez MAH uzasadniających zaproponowane ujednolicenie informacji o produkcie;
- Komitet zgodził się na ujednoliconą charakterystykę produktu, oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta dotyczące produktu Durogesic i nazw produktów powiązanych;

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Durogesic i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w aneksie III.

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Durogesic i nazw produktów związanych pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.