

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

Concluzii științifice

Informații generale

Plasturele transdermice Durogesic conțin fentanil, un analgezic opioid sintetic puternic care face parte din grupul derivaților de piperidină. Se consideră că acțiunea analgezică a fentanilului ar fi mediată în principal prin receptorii opioizi μ .

Plasturii transdermici au fost creați ca o opțiune neinvazivă de tratament parenteral, pentru evitarea mecanismului primului pasaj hepatic și pentru obținerea unei eliberări și a nivelurilor plasmatiche constante. Fentanilul are un grad ridicat de liposolubilitate și de potență, calități care îl fac să fie potrivit pentru administrarea transdermică. Sunt disponibili plasturi cu 5 concentrații diferite: 12, 25, 50, 75 și 100 $\mu\text{g/h}$. Plasturele cu cea mai redusă concentrație disponibilă este cel de 12,5 $\mu\text{g/h}$, care este desemnat ca 12 $\mu\text{g/h}$ pentru a se deosebi de cel cu concentrația de 125 $\mu\text{g/h}$ atunci când se fac prescripții care cuprind plasturi cu mai multe concentrații.

Fentanil este comercializat ca anestezic intravenos din 1960. Plasturii transdermici Durogesic (fentanil) sunt înregistrați la nivel național în următoarele 24 de țări din cadrul Spațiului Economic European (SEE): Austria, Belgia, Croația, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Islanda, Irlanda, Italia, Luxemburg, Malta, Țările de Jos, Norvegia, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia și Regatul Unit.

Datorită deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în legătură cu autorizarea Durogesic și denumirile asociate, Comisia Europeană (CE) a notificat Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în legătură cu sesizarea oficială în baza articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) autorizate pe plan național pentru produsul menționat mai sus și a armonizării în acest mod a Rezumatelor caracteristicilor produsului pe teritoriul Uniunii Europene.

Domeniul de aplicare a acestei proceduri este limitat la plasturii transdermici Durogesic.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

În conformitate cu Ghidul EMA pentru dezvoltarea clinică a medicamentelor care urmează să fie utilizate pentru tratamentul durerii (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) și cu Ghidul OMS pentru tratamentul durerilor canceroase, severitatea durerii poate să fie clasificată ca ușoară, moderată și severă. Datorită faptului că termenul de „durere refractară la tratament” nu este definit în mod corespunzător, acesta a fost înlocuit cu cel de „severă”, care cuprinde și termenul de „refractară”.

Eficacitatea Durogesic a fost demonstrată în cadrul a șase studii care au inclus adulți cu dureri non-maligne, dintre care cinci au fost cu tratament cunoscut (open-label), iar 3 nu au avut și un braț de comparație. Subiecții (N = 1667) înscriși aveau dureri cronice în regiunea inferioară a spatelui, osteoartrită sau artrită reumatoidă, sau dureri cu origine nespecificată. Durata de derulare a studiilor au variat între 28 de zile și 13 luni.

Utilizarea plasturilor cu fentanil este bine stabilită, fapt care este reflectat și de baza de date mare referitoare atât la stările dureroase maligne, cât și la cele severe de cauză non-malignă (cum ar fi, spre ex., în caz de arsuri severe sau leziuni post-traumatice). Pentru acest motiv, propunerea Deținătorului autorizației de punere pe piață de a se stabili un text comun cu un sens mai larg, care să nu facă în mod explicit diferențierea dintre durerea canceroasă și cea de origine necanceroasă, a fost aprobată de către

CHMP. Perioada cronologică probabilă de utilizare a tratamentului se limitează la tratamentul opioid continuu și de lungă durată al durerilor cronice severe.

Indicațiile în pediatrie

Așa cum a fost subliniat în Raportul de evaluare publică din octombrie 2007 referitor la datele pediatrie, managementul pe termen lung al durerilor cronice severe la copiii cu vârsta peste 2 ani cărora li se administrează tratament cu opioide este indicat la punctul 4.1 a propunerii de Rezumat armonizat al caracteristicilor produsului, el fiind prezent și în majoritatea RCP-urilor. Textul propus a fost stabilit astfel încât să alinieze populațiile evaluate în cadrul studiilor clinice și să mențină paralelismul dintre indicațiile pentru pacienții adulți și cele pentru pacienții pediatrici.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Din motive de siguranță, la acest subpunct a fost inclus și textul suplimentar conform căruia trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă. Informațiile furnizate la punctul 4.2 sunt prezentate în parte în cadrul a până la trei tabele, iar acestea urmează să fie utilizate pentru a face conversia de la alte opioide la Durogesic și nu invers:

Tabelul 1 - Conversia potenței echianalgezice: Ca urmare a diferențelor în ceea ce privește potența relativă a diferitelor analgezice opioide, este necesar un îndreptar referitor la dozele echianalgezice ale diferitelor medicamente. Tabelul 1 care a fost propus inițial a fost simplificat la solicitarea CHMP, în cadrul acestuia fiind deja furnizați factorii de conversie de la un anumit medicament la doza orală de morfină, cu intenția de a reduce riscul de eroare la conversia de la alte opioide la morfina administrată pe cale orală prin efectuarea a mai puține calcule.

Tabelul 2: Conceput pentru pacienții adulți care necesită alternarea sau conversia de la un regim de tratament cu opioide (rata de conversie a morfinei administrate pe cale orală la fentanilul administrat transdermic este aproximativ egală cu 150:1).

Tabelul 3: Un tabel alternativ pentru conversia morfinei administrate pe cale orală la sistemul terapeutic transdermic (STT) cu fentanil, realizat pe baza datelor obținute în urma unui studiu clinic al STT cu fentanil la subiecții care tolerează regimuri cu doze stabile de morfină cu eliberare prelungită (SR), care a fost propus în 1996 de către Donner et al. (1996)¹.

Pacienții care nu au mai primit anterior opioide

În pofida faptului că experiența clinică cu Durogesic este limitată la pacienții care nu au mai primit anterior opioide și deși calea de administrare transdermică nu este, în general, recomandată la pacienții care nu au mai primit anterior opioide, Deținătorul autorizației de punere pe piață recunoaște că, în cazul unor circumstanțe clinice excepționale, atunci când nu este considerată potrivită inițierea tratamentului cu opioide pe cale orală, poate să fie avută în vedere utilizarea plasturei de fentanil de 12 µg/h. Pentru astfel de cazuri a fost adăugată avertizarea referitoare la posibilitatea apariției unei insuficiențe respiratorii (hipoventilații) care poate să pună viața în pericol.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici sau cei cu insuficiență renală sau hepatică trebuie monitorizați cu atenție, iar atunci când este necesar trebuie să fie făcute reduceri ale dozelor. În cazul pacienților vârstnici sau cu insuficiență renală sau hepatică care nu au mai primit anterior opioide pot să existe situații în care inițierea tratamentului cu opioide cu administrare transdermică este atât necesară, cât și adecvată (de ex. în cazurile în care există tulburări de deglutiție). În aceste cazuri, beneficiile unui astfel de

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.

tratament ar trebui să depășească riscurile (deprimare a sistemului nervos central și deprimare respiratorie).

Copii și adolescenți

Adolescenții cu vârsta de 16 ani sau mai mare urmează regimul de dozare al adulților, iar pentru copii și adolescenții cu vârste cuprinse între 2 și 16 ani a fost furnizat un tabel cu dozele de Durogesic recomandate pentru pacienții pediatrici pe baza dozei zilnice de morfină administrată pe cale orală.

▪ Titrarea dozei și tratamentul de întreținere

Datorită faptului că nu sunt disponibile date de farmacocinetică (PK) care să sprijine siguranța înlocuirii plasturilor la intervale de 48 de ore, Deținătorul autorizației de punere pe piață nu recomandă intervale mai mici de 72 de ore între administrările dozelor de medicament. Înlocuirea plasturelui după mai puțin de 72 de ore poate să conducă la concentrații serice crescute de fentanil, care pot să crească riscul de producere a reacțiilor adverse. Deținătorul autorizației de punere pe piață a stabilit că un plasture poate să fie înlocuit după 48 de ore numai la prima aplicare, atunci când analgezia este insuficientă. În plus, înlocuirea mai devreme a plasturelui este recomandată numai în cazurile relativ rare în care există o problemă legată de adhezivitatea plasturelui. Într-un astfel de caz este recomandat ca pacientul să fie monitorizat îndeaproape pentru existența unor concentrații serice crescute de medicament.

Punctul 4.3 – Contraindicații

În Rezumatul armonizat al caracteristicilor produsului au fost incluse contraindicațiile referitoare la depresia respiratorie severă și la hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți în cazul utilizării pentru durerea acută sau pentru cea din perioada postoperatorie.

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost efectuate revizui ale diferitelor puncte; au fost excluse informațiile referitoare la utilizarea la pacienții care nu au mai primit anterior opioide și la pacienții intoleranți la opioide, la utilizarea în cursul episoadelor febrile sau în cursul aplicațiilor externe de căldură, precum și atenționările referitoare la interschimbabilitate ca urmare a faptului că trebuie respectate recomandările locale referitoare la distribuția plasturilor de fentanil, care pot să difere între statele membre.

Alte atenționări incluse la punctul 4.4 sunt: boala pulmonară cronică, dependența de droguri și posibilitatea de abuz, sistemul nervos central, inclusiv creșterea presiunii intracraniene, boala cardiacă, hipotensiunea arterială, insuficiența hepatică, insuficiența renală, depresia respiratorie, sindromul serotoninergic, expunerea accidentală cu ocazia transferului plasturelui, utilizarea la pacienții vârstnici, tractul gastrointestinal, copiii și adolescenții, lactația și pacienții cu miastenia gravis. Datorită faptului că nu a fost evaluată farmacocinetica fentanilului la pacienții cu insuficiență renală, a fost inclusă o atenționare pentru această grupă de pacienți, în sensul că este obligatorie o observare atentă în vederea identificării semnelor de toxicitate a fentanilului (și dacă este necesară, reducerea dozelor).

În ceea ce privește interacțiunile cu inhibitorii CYP3A4, deși nu este recomandată utilizarea acestora concomitent cu Durogesic, în cazurile în care beneficiile sunt mai mari decât riscul crescut de efecte adverse, s-a considerat că în majoritatea cazurilor ar fi suficientă o perioadă de eliminare de 2 zile înainte de aplicarea primului plasture de Durogesic. Cu toate acestea, a fost adăugată o atenționare în sensul în care este posibil să fie necesară o perioadă mai lungă în cazul inhibitorilor CYP3A4 cu un timp de înjumătățire lung (așa cum este amiodarona) sau al inhibitorilor CYP3A4 cu inhibiție dependentă de timp sau de mecanismul implicat (așa cum sunt eritromicina, nicardipina, idelalisib, ritonavir) și că este necesar să fie consultate cu atenție informațiile referitoare la produs ale

inhibitorului CYP3A4 pentru a afla timpul de înjumătățire și durata efectului inhibitor înainte de aplicarea primului plastru de Durogesic.

Punctul 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile legate de procesele farmacodinamice propuse au fost aprobate în cadrul grupurilor comune de lucru pentru elaborarea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) din 2010 și 2015. Acestea sunt: interacțiunile legate din punct de vedere farmacodinamic cu medicamentele cu acțiune centrală și cu alcoolul, inhibitorii monoaminoxidazei, medicamentele serotoninergice și utilizarea concomitentă a amestecurilor de agoniști / antagoniști ai opioidelor, precum și interacțiunile legate din punct de vedere farmacocinetic cu inhibitorii CYP3A4 și inductorii CYP3A4.

Punctul 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Întrucât este cunoscut faptul că la om fentanilul traversează placenta în cursul sarcinii, dar nu se cunoaște riscul potențial pentru om, a fost inclusă o atenționare în sensul Durogesic nu trebuie să fie utilizat în cursul sarcinii decât atunci când acest lucru este imperios necesar. Textul propus pentru lactație / alăptare care a fost stabilit pentru platurii transdermici care conțin fentanil în cursul celor două proceduri GCL-RPAS anterioare a fost aprobat de către CHMP. Textul pentru subpunctul „Fertilitatea” a fost amendat în așa fel încât să se asigure consecvența între diferitele medicamente care conțin fentanil.

Punctul 4.7 – Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Textul de la acest punct a fost amendat în conformitate cu deciziile grupului comun de lucru RPAS (2010), conform cărora Durogesic poate să afecteze abilitățile mintale și/sau fizice necesare pentru efectuarea unor sarcini posibil periculoase, așa cum sunt conducerea vehiculelor sau manipularea utilajelor.

Punctul 4.8 – Reacții adverse

Deținătorul autorizației de punere pe piață a rezumat la acest punct cele mai frecvent raportate efecte adverse pe baza datelor cumulate referitoare la siguranță provenite de la 11 studii clinice care au inclus un număr total de 1 854 de subiecți participanți, adulți și copii și adolescenți. Enumerarea propusă a celor mai frecvent raportate reacții adverse obținute din cadrul datelor cumulate referitoare la siguranță a fost considerată acceptabilă, cu excepția unui amendament minor menit să îmbunătățească înțelegerea textului.

A fost propus tabelul cu reacțiile adverse identificate în urma studiilor clinice și pe baza datelor de după punerea pe piață, comun atât pentru subiecții adulți, cât și pentru copii, care corespunde cu tabelul curent al reacțiilor adverse din cadrul Profilului Central de Siguranță (PCS). Întrucât nu au existat diferențe importante între profilul de siguranță al subiecților adulți și cel al subiecților pediatrici, a fost considerată acceptabilă decizia Deținătorului autorizației de punere pe piață de a nu include un tabel separat. Au fost discutate și rezolvate diferențele majore dintre RCP-uri referitoare la frecvențele alocate fiecărei reacții adverse în parte.

Textul referitor la toleranță și la dependență, la simptomele de sevraj la opioide și sindromul de sevraj al nou-născutului respectă integral textul inclus în PCS și este considerat acceptabil. Ca urmare a faptului că riscul potențial de apariție a unui sindrom serotoninergic a fost inclus la punctele 4.4 și 4.5 ale Rezumatului armonizat al caracteristicilor produsului, a fost actualizat și punctul 4.8 al Rezumatului armonizat al caracteristicilor produsului cu afirmația că au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic atunci când produsele care conțin fentanil au fost administrate concomitent cu medicamente cu efecte serotoninergice puternice.

Punctul 4.9 – Supradozaj

Supradozajul unui opioid așa cum este fentanilul poate să conducă la hipotensiune persistentă datorată vasodilatației periferice. Vasodilatația este contracarată în mod eficient de naloxonă. În cazul în care hipotensiunea persistă după administrarea de naloxonă, se recomandă să fie avută în vedere asistența medicală standard pentru hipovolemie, inclusiv managementul prin administrare de fluide.

Punctul 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

La acest punct au fost incluse rezultatele tuturor studiilor de farmacodinamică și de eficacitate care au fost realizate cu pacienți pediatrici, iar numărul pacienților pediatrici a fost actualizat astfel încât să corespundă cu celelalte puncte ale Rezumatului armonizat al caracteristicilor produsului. Nu au fost păstrate informațiile legate de indicația utilizării în cazul durerilor postoperatorii la pacienții care nu au mai primit anterior opioide deoarece aceasta nu este inclusă în indicațiile Durogesic.

Punctul 5.2 – Proprietăți farmacocinetice

Textele subpunctelor referitoare la absorbție, distribuție, biotransformare și excreție sunt considerate acceptabile. Noul paragraf cu titlul legat de liniaritate / non-liniaritate este justificat prin date corespunzătoare și este, de asemenea, considerat acceptabil. În ceea ce privește „Grupele speciale de pacienți”, textul elaborat pe baza datelor disponibile este justificat și a fost considerat acceptabil, cu câteva amendamente.

Punctul 5.3 – Date preclinice de siguranță

Textul de la acest subpunct a fost amendat în concordanță cu informațiile disponibile, astfel încât să se asigure consecvența între diferitele medicamente care conțin fentanil.

Prospectul (P)

Prospectul a fost armonizat prin luarea în considerare a tuturor reviziilor RCP care au relevanță pentru conținutul acestuia.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a luat în discuție solicitarea referitoare la medicamentul Durogesic plasturi transdermici în baza articolului 30 din cadrul Directivei 2001/83/CE;
- comitetul a luat în considerare divergențele identificate în cadrul notificării pentru Durogesic și pentru denumirile asociate, precum și în celelalte puncte ale RCP, etichetării și prospectului.
- comitetul a trecut în revistă totalitatea datelor înaintate de către Deținătorul autorizației de punere pe piață în sprijinul armonizării propuse pentru Informațiile referitoare la produs.
- comitetul și-a dat acordul pentru formele armonizate ale Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului pentru Durogesic și pentru denumirile asociate.

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în anexa III pentru Durogesic și denumirile asociate (vezi anexa I).

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc în cazul Durogesic și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la medicament.