

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

Vedecké závery

Základné informácie

Durogesic transdermálna náplast obsahuje fentanyl, silné syntetické opioidné analgetikum, ktoré patrí k piperidínovým derivátom. Predpokladá sa, že analgetický účinok fentanylu je sprostredkovaný prevažne μ -opioidnými receptormi.

Transdermálne náplasti boli vyvinuté ako neinvazívna parenterálna možnosť liečby na zabránenie mechanizmu prvého prechodu a na dosiahnutie konštantného uvoľňovania plazmatických hladín. Fentanyl má vysokú rozpustnosť v tukoch a potenciu, vďaka čomu je vhodný na transdermálne podávanie. K dispozícii je päť rôznych síl náplasti: 12, 25, 50, 75 a 100 $\mu\text{g/h}$. Najnižšia dostupná sila náplasti je 12,5 $\mu\text{g/h}$, čo sa označuje ako 12 $\mu\text{g/h}$ na odlišenie od dávkovania 125 $\mu\text{g/h}$, ktoré by mohlo byť predpísané s použitím viacerých náplastí.

Fentanyl bol uvedený na trh ako i.v. anestetikum v 60. rokoch 20. storočia. Liek Durogesic (fentanyl) transdermálne náplasti je povolený vnútroštátne v týchto 24 krajinách Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP): Belgicko, Cyprus, Česká republika, Dánsko, Fínsko, Francúzsko, Grécko, Holandsko, Chorvátsko, Írsko, Island, Luxembursko, Maďarsko, Malta, Nemecko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko, Rakúsko, Slovinsko, Spojené kráľovstvo, Španielsko, Švédsko a Taliansko.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia členských štátov o povolení lieku Durogesic a súvisiace názvy Európska komisia (EK) informovala Európsku agentúru pre lieky o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES na vyriešenie rozdielov medzi schválenými súhrnmi charakteristických vlastností uvedeného lieku, a tým aj na harmonizáciu súhrnov charakteristických vlastností lieku v celej EÚ.

Toto konanie je obmedzené na liek Durogesic transdermálne náplasti.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Podľa usmernenia agentúry EMA ku klinickému vývoju liekov určených na liečbu bolesti (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) a usmernenia Svetovej zdravotníckej organizácie k zmierňovaniu bolesti zapríčinennej rakovinou môže byť závažnosť bolesti klasifikovaná ako mierna, stredne závažná a závažná. Keďže výraz „neústupná bolesť“ nie je náležite vymedzený, bol nahradený výrazom „závažná“, ktorý zahŕňa výraz „neústupná“.

Účinnosť lieku Durogesic sa preukázala v šiestich štúdiách u dospelých s nemalígnou bolesťou, z ktorých bolo päť otvorených a tri nemali porovnávacie rameno. Pacienti (N = 1 667) v štúdiách mali chronickú bolesť dolnej časti chrbta, osteoartritídu alebo reumatoidnú artritídu alebo bolesť nešpecifikovaného pôvodu. Štúdie trvali od 28 dní do 13 mesiacov.

Používanie fentanylových náplastí je dobre zavedené, ako to vyplýva z rozsiahlej databázy, pri malígnych aj závažných nemalígnych bolestivých ochoreniach (napr. v takých podmienkach, ako sú závažné popáleniny alebo poranenie po úraze). Výbor CHMP preto schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh uviesť všeobecné znenie širokej indikácie a nie výslovne rozlišovať medzi bolesťou spôsobenou rakovinou a bolesťou spôsobenou inými príčinami. Očakávané časové obdobie liečby sa obmedzuje na nepretržitú a dlhodobú opioidnú liečbu závažnej chronickej bolesti.

Pediatrická indikácia

Ako sa uvádza vo verejnej hodnotiacej správe z októbra 2007 v súvislosti s pediatrickými údajmi, dlhodobý manažment závažnej chronickej bolesti u detí vo veku od dvoch rokov, ktoré sú liečené opioidmi, je uvedený v časti 4.1 navrhnutého harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku a je prítomný aj vo väčšine súhrnov charakteristických vlastností lieku. Znenie bolo navrhnuté tak, aby sa zosúladiť populácie hodnotené v klinických štúdiách a aby sa zachoval súlad medzi indikáciami pre dospelých aj pre pediatrických pacientov.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Z bezpečnostných dôvodov bol do tohto pododseku pridaný text, že sa má použiť najnižšia účinná dávka. Informácie uvedené v časti 4.2 sú čiastočne obsiahnuté v troch tabuľkách a majú sa použiť len pri prechode z iných opioidov na liek Durogesic a nie naopak:

Tabuľka 1 – Prepočet ekvianalgetickej potencie: Vzhľadom na rozdiely v relatívnej potencii rôznych opioidných analgetík je potrebné usmernenie v súvislosti s ekvianalgetickými dávkami rôznych liekov. Pôvodne navrhnutá tabuľka 1 sa na žiadosť výboru CHMP zjednodušila, keďže faktory prechodu z lieku na perorálny morfín sú už uvedené, s cieľom znížiť riziko chýb pri prechode z iných opioidov na perorálny morfín v dôsledku menšieho výpočtu.

Tabuľka 2: Je určená pre dospelých pacientov, ktorí majú potrebu rotácie alebo prechodu z iného opioidného režimu (konverzný pomer perorálneho morfínu k transdermálnemu fentanylú sa približne rovná 150:1).

Tabuľka 3: Alternatívnu tabuľku prechodu z perorálneho morfínu na fentanylový transdermálny terapeutický systém (TTS) na základe údajov z klinickej štúdie s fentanylom TTS u pacientov, ktorí znášajú stabilné režimy morfínu s postupným uvoľňovaním (SR), navrhli v roku 1996 Donner a kol. (1996)¹.

Pacienti, ktorí v minulosti neužívali opioidy

Aj keď sú klinické skúsenosti s liekom Durogesic u pacientov, ktorí v minulosti neužívali opioidy, obmedzené a transdermálna cesta sa vo všeobecnosti neodporúča u pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení opioidmi, držiteľ povolenia na uvedenie na trh uznáva, že za výnimočných klinických okolností sa môže zväziť fentanylová náplast so silou 12 µg/h, ak sa začatie liečby perorálnymi opioidmi nepovažuje za vhodné. V takýchto prípadoch bolo pridané upozornenie týkajúce sa možnej život ohrozujúcej hypoventilácie.

Osobitné populácie

Starší pacienti alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene by sa mali pozorne sledovať a v prípade potreby by sa mala znížiť dávka. U starších pacientov, ktorí v minulosti neužívali opioidy alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene bude možno v niektorých prípadoch nevyhnutné a vhodné začať liečbu opioidmi v transdermálnej forme (napr. v prípadoch problémov s prehĺtaním). V takých prípadoch majú prínosy liečby prevyšovať riziká (útlm centrálného nervového systému a respiračný útlm).

Pediatrická populácia

Pre deti vo veku 16 rokov a staršie platí také dávkovanie ako pre dospelých a pre deti vo veku 2 – 16 rokov platí tabuľka s odporúčaným dávkovaním lieku Durogesic pre pediatrických pacientov na základe dennej perorálnej dávky morfínu.

- Titrácia dávky a udržiavacia liečba

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.

Keďže nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje na podporu bezpečnosti výmeny náplasti v 48-hodinových intervaloch, držiteľ povolenia na uvedenie na trh neodporúča dávkovacie intervaly kratšie ako 72 hodín. Výmena náplasti skôr ako po 72 hodinách môže viesť k zvýšeným sérovým koncentráciám fentanylu, čo by mohlo zvýšiť riziko nežiaducich udalostí. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh objasnil, že náplasť sa môže vymeniť po 48 hodinách len po prvej aplikácii, ak analgetický účinok nie je dostatočný. Skorá výmena náplasti sa odporúča len v zriedkavom prípade problému s príľnutím náplasti. V takomto prípade sa odporúča pozorne sledovať pacienta z hľadiska zvýšených sérových koncentrácií.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

V harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku sú uvedené kontraindikácie týkajúce sa závažného respiračného útlmu, precitlivenosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok, použitia pri akútnej alebo pooperačnej bolesti.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Uskutočnili sa tieto zmeny: bolo vypustené použitie u pacientov, ktorí v minulosti neužívali opioidy alebo ktorí neznášajú opioidy a použitie pri horúčke alebo aplikácia v horúcom počasí a upozornenia týkajúce sa zameniteľnosti foriem, keďže sa musí dodržať miestne usmernenie o rozmiestnení fentanylových náplasti, ktoré sa môže v jednotlivých členských štátoch odlišovať.

Ďalšie upozornenia uvedené v časti 4.4 sú: chronické ochorenie pľúc, lieková závislosť a možné zneužitie lieku, centrálny nervový systém vrátane zvýšeného vnútrolebečného tlaku, ochorenie srdca, hypotenzia, porucha funkcie pečene, porucha funkcie obličiek, respiračný útlm, sérotonínový syndróm, náhodné vystavenie pri prenose náplasti, použitie u starších pacientov, gastrointestinálny trakt, pediatriká populácia, laktácia a pacienti s myasténiou gravis. Uviedlo sa upozornenie týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie obličiek, že je potrebné pozorné sledovanie z hľadiska príznakov fentanylovej toxicity (a v prípade potreby zníženie dávky), keďže farmakokinetika fentanylu v tejto populácii pacientov sa nehodnotila.

Pokiaľ ide o interakcie s inhibítormi CYP3A4, aj keď sa súbežné použitie s liekom Durogesic neodporúča, v prípadoch, keď prínosy prevyšujú zvýšené riziko nežiaducich účinkov, obdobie vylúčenia lieku z tela dva dni pred aplikáciou prvej náplasti lieku Durogesic sa považovalo vo väčšine prípadov za dostatočné. Pridalo sa však upozornenie, že pre inhibítory CYP3A4 s dlhým polčasom (ako je amiodarón) alebo pre inhibítory CYP3A4 s inhibíciou závislou od času alebo mechanizmu (ako sú erytromycín, nikardipín, idelalisib, ritonavir) je potrebný dlhší čas a že pred aplikáciou prvej náplasti lieku Durogesic si treba pozrieť v informácii o lieku pre inhibítor CYP3A4 polčas a trvanie inhibičného účinku.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Navrhnuté farmakodynamické interakcie boli schválené v spoločnej správe PSUR v rokoch 2010 a 2015. Sú to: farmakodynamické interakcie s centrálnymi pôsobiacimi liekmi a alkoholom, inhibítormi monoaminoxidázy, sérotonergickými liekmi a súbežné použitie zmiešaných agonistov/antagonistov opioidov a farmakokinetické interakcie s inhibítormi CYP3A4 a induktormi CYP3A4.

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Keďže je známe, že fentanyl prechádza počas ľudskej gravidity cez placentu a možné riziko pre ľudí nie je známe, uviedlo sa upozornenie, že liek Durogesic sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je zjavne nevyhnutné. Výbor CHMP potvrdil znenie navrhnuté pre laktáciu/dojčenie, ktoré bolo schválené pre transdermálne náplasti obsahujúce fentanyl počas dvoch predchádzajúcich spoločných

postupov v súvislosti so správou PSUR. Znenie pre pododsek „Fertilita“ sa zmenilo tak, aby sa zabezpečila konzistentnosť medzi rôznymi liekmi obsahujúcimi fentanyl.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Znenie v tejto časti sa zmenilo podľa spoločnej správy PSUR (2010), že liek Durogesic môže narušiť duševnú a/alebo fyzickú schopnosť potrebnú na vykonávanie potenciálne nebezpečných úloh, ako je vedenie vozidla alebo obsluha strojov.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zhrnul v tejto časti najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na základe spoločných bezpečnostných údajov odvodených z 11 klinických skúšaní, ktorých sa zúčastnilo celkovo 1 854 dospelých a pediatrických pacientov. Navrhnutý zoznam najčastejšie hlásených nežiaducich reakcií zo spoločných bezpečnostných údajov sa považoval za prijateľný s menšou zmenou kvôli zlepšeniu zrozumiteľnosti.

Bola navrhnutá tabuľka s nežiaducimi reakciami z klinických skúšaní a údajov po uvedení na trh pre dospelých aj pediatrických pacientov v súlade so súčasnou tabuľkou nežiaducich reakcií v základnom bezpečnostnom profile (CSP). Keďže v bezpečnostnom profile dospelých a pediatrických pacientov neboli veľké rozdiely, rozhodnutie držiteľa povolenia na uvedenie na trh neuvádzať samostatnú tabuľku sa považovalo za prijateľné. Diskutovali a riešili sa hlavné rozdiely medzi súhrmi charakteristických vlastností lieku, pokiaľ ide o frekvencie priradené k jednotlivým nežiaducim reakciám.

Znenie týkajúce sa znášanlivosti a závislosti, abstinenčných symptómov po vysadení opioidu a novorodeneckého abstinenčného syndrómu je úplne v súlade so znením uvedeným v CSP a považuje sa za prijateľné. Keďže znenie týkajúce sa potenciálneho rizika sérotonínového syndrómu je uvedené v častiach 4.4 a 4.5 v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku, časť 4.8 v harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku sa tiež aktualizovala o výrok, že pri súbežnom podávaní liekov obsahujúcich fentanyl a vysoko sérotonergických liekov sa vyskytli prípady sérotonínového syndrómu.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Predávkovanie opioidom, ako je fentanyl, by mohlo viesť k pretrvávajúcej hypotenzii následkom periférnej vazodilatácie. Vazodilatácia sa účinne zvráti naloxónom. Ak hypotenzia pretrváva po podaní naloxónu, odporúča sa zvážiť štandardnú zdravotnú starostlivosť pre hypovolémiu vrátane manažmentu tekutín.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

V tejto časti sa uviedli výsledky všetkých farmakodynamických štúdií alebo štúdií účinnosti zahŕňajúcich pediatrických pacientov a počet pediatrických pacientov bol zosúladený s inými časťami harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku. Informácie týkajúce sa štúdií v indikácii pooperačnej bolesti u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení opioidmi, sa nezachovali, keďže toto nie je v indikácii lieku Durogesic.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Text pre pododseky absorpcia, distribúcia, biotransformácia a exkrécia sa považuje za prijateľný. Nový podnadpis o linearite/nelinearite je odôvodnený na základe primeraných údajov a tiež sa považoval za prijateľný. Pokiaľ ide o „Osobitné populácie“, text založený na údajoch je odôvodnený a považoval sa za prijateľný s určitými zmenami.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Znenie tohto pododseku sa zmenilo v súlade s dostupnými informáciami s cieľom zabezpečiť konzistentnosť medzi rôznymi liekmi obsahujúcimi fentanyl.

Písomná informácia pre používateľa

Písomná informácia pre používateľa sa harmonizovala s ohľadom na všetky zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré sú relevantné pre písomnú informáciu pre používateľa.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 30 smernice 2001/83/ES týkajúci sa lieku Durogesic transdermálne náplasti,
- výbor vzal na vedomie rozdiely zistené v oznámení o lieku Durogesic a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa,
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku,
- výbor schválil harmonizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľa pre liek Durogesic a súvisiace názvy,

výbor CHMP odporučil zmenu podmienok na vydanie povolení na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III pre liek Durogesic a súvisiace názvy.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Durogesic a súvisiace názvy ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.