

BILAG II
VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

Videnskabelige konklusioner

Baggrund

Durogesic, depotplastre, indeholder fentanyl, som er et potent syntetisk opioidanalgetikum, der tilhører piperidinderivaterne. Den analgetiske virkning af fentanyl antages at medieres hovedsagelig gennem μ -opioidreceptorer.

Depotplastre blev udviklet som en ikke-invasiv parenteral behandling, der omgår first pass-metabolisering og medfører konstant frigivelse og plasmakoncentration. Fentanyls høje lipidopløselighed og potens gør det velegnet til transdermal administration. Depotplastrene findes i 5 forskellige styrker: 12, 25, 50, 75 og 100 $\mu\text{g/h}$. Den laveste tilgængelige styrke er 12,5 $\mu\text{g/h}$, der betegnes 12 $\mu\text{g/h}$ for at skelne den fra doseringen 125 $\mu\text{g/h}$, der kan tænkes ordineret ved brug af flere plastre.

Fentanyl har været markedsført som intravenøst anæstetikum siden 1960'erne. Durogesic (fentanyl) depotplastre er registreret nationalt i følgende 24 lande i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS): Østrig, Belgien, Kroatien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Norge, Polen, Portugal, Slovenien, Spanien, Sverige og Det Forenede Kongerige.

På grund af medlemsstaternes divergerende nationale afgørelser om markedsføringstilladelsen for Durogesic og relaterede navne anmeldte Europa-Kommissionen en officiel indbringelse til Det Europæiske Lægemiddelagentur i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med henblik på at ophæve divergenserne mellem de nationalt godkendte produktresuméer for ovennævnte produkt og dermed harmonisere produktresuméerne i EU.

Denne procedure er begrænset til depotplastre indeholdende Durogesic.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Produktresumé

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

I henhold til EMA's retningslinjer om klinisk udvikling af lægemidler til smertebehandling ("Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment of Pain") (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) og WHO's retningslinjer om smertelindring ved kræft ("Guideline on Cancer Pain Relief") kan smerter inddeles i lette, moderate og svære. Da betegnelsen "intraktable smerter" ikke er veldefineret, er den erstattet af "svære", som indbefatter betegnelsen "intraktabel".

Virkningen af Durogesic er påvist i seks undersøgelser hos voksne med ikke-maligne smerter, hvoraf fem var åbne og tre var uden sammenligningsarm. Personerne (N=1 667) i undersøgelserne havde kroniske lændesmerter, osteoarthritis eller reumatoid arthritis eller smerter af uspecificeret oprindelse.

Undersøgelsesernes varighed var mellem 28 dage og 13 måneder.

Anvendelsen af depotplastre med fentanyl er almindelig anerkendt, som det afspejler sig i den store database for både maligne og svære ikke-maligne smerter (f.eks. i scenarier såsom svære forbrændinger eller posttraumatiske smerter). CHMP godtog derfor markedsføringstilladelsesindehaverens forslag om en fælles bred ordlyd af indikationen uden udtrykkelig skelnen mellem kræftsmarter og ikke-kræftsmarter. Den forventede tidsplan for behandlingen er begrænset til kontinuerlig og langvarig opioidbehandling af svære kroniske smerter.

Pædiatrisk indikation

Som beskrevet i den offentlige vurderingsrapport fra oktober 2007 om pædiatriske data er langtidsbehandling af svære kroniske smerter hos børn på 2 års-alderen, som er i behandling med opioider, indiceret i punkt 4.1 i det foreslåede harmoniserede produktresumé og indgår også i størstedelen af produktresuméerne. Den foreslåede ordlyd er udformet, så den svarer til de populationer, der er vurderet i de kliniske undersøgelser, og så den opretholder overensstemmelsen mellem indikationerne for voksne og pædiatriske patienter.

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Af hensyn til sikkerheden er det i dette underpunkt tilføjet, at der bør gives den laveste effektive dosis. Oplysningerne i punkt 4.2 er delvis opdelt i indtil tre tabeller og anvendes kun til omregning fra andre opioider til Durogesic, ikke omvendt:

Tabel 1 – Omregning til ækvivalenetisk styrke: På grund af forskelle i forskellige opioiders relative potens er vejledning om ækvivalenetiske doser af forskellige lægemidler påkrævet. Den oprindeligt foreslåede tabel 1 blev på CHMP's anmodning forenklet, hvor der i forvejen er angivet faktorer for omregning fra et lægemiddel til oralt morfin. Formålet er at mindske fejlriskoen ved omregning fra andre opioider til oralt morfin gennem færre beregninger.

Tabel 2: Beregnet for voksne patienter, der behøver skift eller omregning fra et andet opioidregime (omregningsforholdet fra oralt morfin til fentanyl-depotplastre er ca. 150:1).

Tabel 3: Donner et al. foreslog i 1996 en alternativ tabel til omregning fra oralt morfin til et transdermalt terapeutisk system (TTS) med fentanyl baseret på data fra en klinisk undersøgelse af fentanyl TTS hos personer, som er tolerante for et stabilt regime med en depotformulering af morfin. (1996)¹

Opioidnaive patienter

Skønt de kliniske erfaringer med anvendelse af Durogesic til opioidnaive patienter er begrænsede, og skønt transdermal administration generelt frarådes hos opioidnaive patienter, erkender markedsføringstilladelsesindehaveren, at man i kliniske undtagelsestilfælde kan overveje fentanyl-depotplastret 12 µg/h, når det ikke findes hensigtsmæssigt at påbegynde oral behandling med opioider. Med henblik på sådanne tilfælde er der tilføjet en advarsel om potentialet for livstruende hypoventilation.

Særlige populationer

Ældre og patienter med nedsat nyre eller leverfunktion bør observeres tæt, og dosis om nødvendigt nedsættes. Hos opioidnaive ældre og patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion kan der være tilfælde, hvor initiering af transdermal opioidbehandling er nødvendig og hensigtsmæssig (f.eks. ved synkebesvær). I sådanne tilfælde bør fordelene ved behandlingen opveje risiciene (CNS-depression og respirationsdepression).

Pædiatrisk population

Børn på 16 år og derover følger voksendosis, og for børn mellem 2 og 16 år er de anbefalede doseringer af Durogesic til pædiatriske patienter angivet i tabelform på basis af daglig oral morphindosis.

- Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

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.

Da der ikke foreligger farmakokinetiske data til underbygning af sikkerheden af at skifte depotplastret med 48-timers intervaller, fraråder markedsføringstilladelsesindehaveren dosisintervaller på under 72 timer. Skift af depotplaster inden 72 timer kan medføre forhøjet serumkoncentration af fentanyl, som kan øge risikoen for bivirkninger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har gjort det klart, at et depotplaster kun ved første påføring kan skiftes efter 48 timer ved utilstrækkelig analgetisk virkning. Tidligt skift af depotplaster tilrådes derudover kun i det sjældne tilfælde, hvor plastrets vedhæftning volder problemer. I sådanne tilfælde anbefales det at overvåge patienten nøje for øget serumkoncentration.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

I det harmoniserede produktresumé er indsat kontraindikationer vedrørende svær respirationsdepression, hypersensitivitet over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne og anvendelse ved akutte eller postoperative smerter.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er foretaget revision af afsnittene om anvendelse hos opioidnaive og ikke-opioidtolerante patienter og anvendelse ved feber/ekstern varmepåvirkning, og de advarende sætninger om skift af produktmærke er slettet, da der kræves lokal vejledning, som skal følges ved udlevering af depotplastre med fentanyl, og som kan afvige mellem medlemsstaterne.

Andre advarsler, der er indsat i punkt 4.4: kronisk lungesygdom, lægemiddelfhængighed og misbrugspotentiale, centralnervesystemet inklusive forhøjet intrakranielt tryk, hjertesygdom, hypotension, nedsat leverfunktion, nedsat nyrefunktion, respirationsdepression, serotonin syndrom, utilsigtet eksponering ved plasteroverførsel, anvendelse hos ældre patienter, mave-tarmsystemet, pædiatrisk population, laktation og patienter med myasthenia gravis. For patienter med nedsat nyrefunktion er der indsat en advarsel om, at der kræves nøje observation for tegn på toksicitet af fentanyl (og om nødvendigt nedsat dosis), da farmakokinetikken af fentanyl ikke er undersøgt hos denne patientpopulation.

Hvad angår interaktioner med CYP3A4-hæmmere blev en udvaskningsperiode på 2 dage før påføring af det første Durogesic depotplaster i de fleste tilfælde anset for tilstrækkelig, skønt anvendelse sammen med Durogesic frarådes. Der er dog tilføjet en advarsel om, at der kræves længere tid for CYP3A4-hæmmere med lang halveringstid (såsom af amiodaron) og CYP3A4-hæmmere med tidsafhængig eller mekanismeafhængig hæmning (såsom erythromycin, nicardipin, idelalisib og ritonavir), og at der skal søges oplysninger i produktinformationen for den pågældende CYP3A4-hæmmer med henblik på den hæmmende virknings halveringstid og varighed, før det første Durogesic depotplaster påsættes.

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De foreslåede farmakodynamikrelaterede interaktioner blev godkendt ved PSUR-arbejdsdelingen i 2010/2015. Det drejer sig om følgende: Farmakodynamikrelaterede interaktioner med centralt virkende lægemidler og alkohol, monoaminoxidasehæmmere, serotonerge lægemidler og samtidig brug af blandede opioidagonister/-antagonister samt farmakokinetikrelaterede interaktioner med CYP3A4-hæmmere og -induktorer.

Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Fentanyl vides at overføres til placenta ved graviditet hos mennesker, men den potentielle risiko for mennesker er ukendt, og der er tilføjet en advarende sætning om, at Durogesic ikke bør anvendes under graviditet medmindre det er strengt nødvendigt. CHMP godtog den foreslåede ordlyd vedrørende

laktation/amning, der er vedtaget for depotplastre indeholdende fentanyl under de to foregående PSUR-arbejdsdelingsprocedurer. Ordlyden af underpunktet "Fertilitet" er ændret for at sikre overensstemmelse mellem de forskellige lægemidler indeholdende fentanyl.

Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ordlyden af dette punkt er i henhold til PSUR-arbejdsdelingen (2010) ændret til, at Durogesic kan nedsætte den psykiske og/eller fysiske evne til at udføre potentielt farligt arbejde såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Punkt 4.8 – Bivirkninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har sammenfattet de hyppigst indberettede bivirkninger i dette punkt på grundlag af poolede sikkerhedsdata udledt af 11 kliniske undersøgelser med deltagelse af i alt 1 854 voksne og pædiatriske patienter. Den foreslåede liste over de hyppigst indberettede bivirkninger baseret på de poolede sikkerhedsdata kunne godtages med en mindre ændring til forbedring af læseligheden.

Der blev foreslået en tabel med bivirkninger fra kliniske undersøgelser og data efter markedsføring for voksne og pædiatriske patienter under ét i overensstemmelse med den nuværende tabel over bivirkninger i den centrale sikkerhedsprofil (CSP). Da der ikke var nævneværdige forskelle i sikkerhedsprofil mellem voksne og pædiatriske patienter, blev markedsføringstilladelsesindehaverens beslutning om ikke at indsætte en separat tabel godtaget. De vigtigste forskelle mellem produktresuméerne hvad angår de anførte hyppigheder for de enkelte bivirkninger blev drøftet og afklaret.

Ordlyden vedrørende tolerans og afhængighed, opioidabstinenser og neonatal abstinenssyndrom følger nøje ordlyden i CSP og kan godtages. Da ordlyden vedrørende den potentielle risiko for serotonin syndrom indgår i punkt 4.4 og 4.5 af det harmoniserede produktresumé, er punkt 4.8 i det harmoniserede produktresumé ligeledes ajourført med en erklæring om, at der er indberettet tilfælde af serotonin syndrom, når lægemidler indeholdende fentanyl administreres sammen med stærkt serotonerge lægemidler.

Punkt 4.9 – Overdosering

Overdosering med et opioid såsom fentanyl kan medføre vedholdende hypotension på grund af perifer vasodilatation. Vasodilatation ophæves effektivt af naloxon. Hvis hypotensionen persisterer efter administration af naloxon, anbefales det at overveje standardbehandling af hypovolæmi, herunder væskebehandling.

Punkt 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

I dette punkt er medtaget resultaterne af alle undersøgelserne af farmakodynamik og virkning hos pædiatriske patienter, og antallet af pædiatriske patienter er bragt i overensstemmelse med de øvrige punkter i det harmoniserede produktresumé. Oplysninger vedrørende undersøgelser ved indikationen postoperative smerter hos opioidnaive patienter er ikke bibeholdt, da dette ikke indgår i indikationen for Durogesic.

Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber

Teksterne til underpunkterne absorption, distribution, biotransformation og udskillelse kan godtages. Den nye underoverskrift om linearitet/ikke-linearitet er begrundet med fyldestgørende data og kan også godtages. Hvad angår "Særlige populationer" er teksten velbegrundet ud fra dataene og kunne godtages med visse ændringer.

Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

Ordlyden af dette underpunkt er ændret for at sikre overensstemmelse med de foreliggende oplysninger og ensartethed mellem de forskellige lægemidler indeholdende fentanyl.

Indlægsseddel

Indlægssedlen er harmoniseret under hensyntagen til alle ændringer af produktresuméet med relevans for indlægssedlen.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF vedrørende lægemidlet Durogesic, depotplastre
- udvalget behandlede de divergenser der er konstateret i anmeldelsen vedrørende Durogesic og relaterede navne samt de øvrige punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- udvalget gennemgik alle data, som markedsføringstilladelsesindehaveren har forelagt til underbygning af den foreslåede harmonisering af produktinformationen
- udvalget vedtog en harmoniseret sammenfatning af produktresuméet og indlægssedlen for Durogesic og relaterede navne

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægssedler fremgår af bilag III for Durogesic og relaterede navne

konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Durogesic og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen.