

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Hintergrundinformationen

Das Durogesic transdermale Pflaster enthält Fentanyl, ein starkes, synthetisches Opioidanalgetikum, das der Gruppe der Piperidinderivate angehört. Es wird davon ausgegangen, dass die schmerzlindernde Wirkung von Fentanyl hauptsächlich über μ -Opioidrezeptoren vermittelt wird.

Die transdermalen Pflaster wurden als nicht-invasive parenterale Behandlungsoption zur Umgehung des First-Pass-Effekts und zur Erreichung einer konstanten Freisetzung und gleichbleibender Plasmaspiegel entwickelt. Fentanyl weist eine hohe Fettlöslichkeit und eine hohe Wirkungsstärke auf; deshalb ist es für die transdermale Verabreichung geeignet. Die Pflaster sind in 5 verschiedenen Stärken erhältlich: 12 $\mu\text{g/h}$, 25 $\mu\text{g/h}$, 50 $\mu\text{g/h}$, 75 $\mu\text{g/h}$ und 100 $\mu\text{g/h}$. Die geringste erhältliche Pflasterstärke beträgt 12,5 $\mu\text{g/h}$; diese ist als 12 $\mu\text{g/h}$ ausgewiesen, um sie von einer Dosierung von 125 $\mu\text{g/h}$ zu unterscheiden, die mithilfe mehrerer Pflaster verschrieben werden könnte.

Fentanyl wird seit den 1960er Jahren als intravenöses (i.v.) Anästhetikum in den Verkehr gebracht. Durogesic (Fentanyl) transdermale Pflaster sind in den folgenden 24 Ländern des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) national zugelassen: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten zur Zulassung von Durogesic und zugehörigen Bezeichnungen setzte die Europäische Kommission (EK) die Europäische Arzneimittel-Agentur von einem offiziellen Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für das vorstehend genannte Produkt zu beseitigen und so die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in der gesamten EU zu harmonisieren.

Der Geltungsbereich dieses Verfahrens beschränkt sich auf Durogesic transdermale Pflaster.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Gemäß der EMA Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products Intended for the Treatment of Pain (EMA-Leitlinie über die klinische Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen, EMA/CHMP/970057/2011, Ber. 11) und der WHO Guideline on Cancer Pain Relief (WHO-Leitlinie über die Schmerzlinderung bei Krebserkrankungen) lässt sich Schmerzintensität in „leicht“, „moderat“ und „stark“ einstufen. Da der Begriff „hartnäckige Schmerzen“ nicht genau definiert ist, wurde er durch „stark“ ersetzt; dies erfasst den Begriff „hartnäckig“.

Die Wirksamkeit von Durogesic wurde in sechs Studien an Erwachsenen mit nicht-malignen Schmerzen nachgewiesen; fünf dieser Studien waren offene Studien, und drei hatten keinen Studienarm mit einem Vergleichspräparat. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer (n=1667) litten unter chronischen Schmerzen im unteren Rücken, Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis bzw. unter Schmerzen unbekannter Herkunft. Die Dauer der Studien variierte zwischen 28 Tagen und 13 Monaten.

Die Anwendung von Fentanyl-Pflastern ist, wie durch den umfangreichen Datenbestand wiedergegeben, sowohl bei malignen als auch bei starken nicht-malignen Schmerzen (z. B. bei schweren Verbrennungen oder posttraumatischen Verletzungen) fest etabliert. Der Vorschlag vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, einen Wortlaut für eine allgemeine, breite Indikation zu verwenden, der nicht explizit zwischen krebssbedingten und nicht-krebssbedingten Schmerzen unterscheidet, wurde daher vom CHMP befürwortet. Der vorgesehene zeitliche Ablauf der Behandlung beschränkt sich auf die durchgängige und langfristige Behandlung von starken chronischen Schmerzen mit Opioiden.

Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen

Wie im Öffentlichen Beurteilungsbericht vom Oktober 2007 hinsichtlich von Daten zu Kindern und Jugendlichen dargelegt, ist die langfristige Behandlung starker chronischer Schmerzen bei Kindern ab 2 Jahren, die eine Opioid-Therapie erhalten, in Abschnitt 4.1 der vorgeschlagenen harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angezeigt und außerdem in den meisten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels enthalten. Der vorgeschlagene Wortlaut wurde ausgearbeitet, um eine Anpassung der in klinischen Studien untersuchten Populationen vorzunehmen und die Anpassung zwischen den Indikationen sowohl für erwachsene als auch pädiatrische Patienten aufrechtzuerhalten.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Aus Sicherheitsgründen wurde in diesen Unterabschnitt eine Ergänzung des Texts aufgenommen, die besagt, dass die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden ist. Teile der in Abschnitt 4.2 bereitgestellten Informationen werden in bis zu drei Tabellen dargelegt und werden nur verwendet, um eine Umrechnung von anderen Opioiden in Durogesic vorzunehmen, und nicht anders herum.

Tabelle 1 - Umrechnung in die äquianalgetische Stärke: Aufgrund der Unterschiede hinsichtlich der relativen Stärke verschiedener Opioidanalgetika ist eine Orientierungshilfe bezüglich der äquianalgetischen Dosen verschiedener Arzneimittel notwendig. Die ursprünglich vorgeschlagene Tabelle 1 wurde auf Anfrage des CHMP dort, wo die Umrechnungsfaktoren von einem Arzneimittel in orales Morphin bereits vorhanden sind, vereinfacht, um durch die Reduzierung der Rechnungsschritte das Risiko für Fehler bei der Umrechnung von anderen Opioiden in orales Morphin zu minimieren.

Tabelle 2: Entwickelt für erwachsene Patienten, die einen turnusmäßigen Wechsel mit einem anderen Opioid-Behandlungsschema oder eine Umrechnung von diesem benötigen (Umrechnungsverhältnis von oralem Morphin in transdermales Fentanyl entspricht ca. 150:1).

Tabelle 3: Eine alternative Umrechnungstabelle von oralem Morphin zu einem transdermalen therapeutischen System (TTS) mit Fentanyl, auf der Grundlage von Daten aus einer klinischen Studie zu einem Fentanyl-TTS bei Studienteilnehmern, die stabile Behandlungsschemata mit einer Morphin-Retardformulierung (SR) gut vertragen, wurde im Jahr 1996 von Donner et al. (1996)¹ vorgeschlagen.

Opioid-naïve Patienten

Obwohl nur in begrenztem Umfang klinische Erfahrungen zu Durogesic bei opioid-naïven Patienten vorhanden sind und der transdermale Verabreichungsweg bei diesen opioid-naïven Patienten im Allgemeinen nicht empfohlen wird, erkennt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, dass das 12-µg/h-Fentanylpflaster in klinischen Ausnahmesituationen als Option in Erwägung gezogen werden kann, wenn eine Einleitung der Therapie mit oralen Opioiden nicht als angemessen betrachtet

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.

wird. In solchen Fällen wurde das Potenzial für lebensbedrohliche Hypoventilation als Warnhinweis hinzugefügt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sollten engmaschig beobachtet und falls notwendig sollten Dosisreduzierungen vorgenommen werden. Bei opioid-naiven älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion kann es Fälle geben, in denen die Einleitung einer Opioid-Therapie mit einer transdermalen Formulierung notwendig und angemessen ist (z. B. in Fällen von Schluckbeschwerden). In diesen Fällen muss der Nutzen einer solchen Behandlung gegenüber den Risiken (Dämpfung des Zentralnervensystems und Atemdepression) überwiegen.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen ab 16 Jahren wird die Dosierung für Erwachsene angewendet, und für Kinder und Jugendliche im Alter von 2-16 Jahren wurde eine Tabelle mit empfohlenen Durogesic-Dosierungen für Kinder und Jugendliche auf Grundlage der täglichen oralen Morphindosis bereitgestellt.

▪ Dosistitration und Erhaltungstherapie

Da keine Daten zur Pharmakokinetik (PK) vorhanden sind, die die Sicherheit des Ersetzens der Pflaster in zeitlichen Abständen von 48 Stunden untermauern, empfiehlt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Dosierungsintervalle von weniger als 72 Stunden. Wenn das Pflaster vor Ablauf von 72 Stunden ersetzt wird, kann dies zu erhöhten Fentanylkonzentrationen im Serum führen, was wiederum das Risiko für unerwünschte Ereignisse erhöhen könnte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat unmissverständlich angegeben, dass ein Pflaster nur dann nach 48 Stunden ersetzt werden darf, wenn es sich um die erste Anwendung handelt und die Schmerzlinderung unzureichend ist. Darüber hinaus wird frühes Ersetzen des Pflasters nur in dem seltenen Fall empfohlen, in dem ein Problem mit der Haftung des Pflasters besteht. In einem solchen Fall wird eine engmaschige Überwachung des Patienten auf erhöhte Serumkonzentrationen hin empfohlen.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Gegenanzeigen bestehen in Bezug auf schwere Atemdepression, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile bei der Anwendung gegen akute oder postoperative Schmerzen; diese Gegenanzeigen wurden in die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

An den Abschnitten wurden Überarbeitungen vorgenommen; die „Anwendung bei opioid-naiven und nicht opioid-toleranten Patienten“ sowie „Anwendung bei Fieber oder äußerer Wärmeanwendung“ und Vorsichtshinweise zur Austauschbarkeit wurden gestrichen, da bezüglich des Vertriebs von Fentanylpflastern lokale Vorschriften zu beachten sind, welche sich zwischen den Mitgliedstaaten unterscheiden können.

Andere Warnhinweise in Abschnitt 4.4 beziehen sich auf: chronische Lungenerkrankung, Drogenabhängigkeit und Missbrauchspotenzial, Zentralnervensystem einschließlich erhöhten intrakraniellen Drucks, Herzerkrankungen, Hypotonie, eingeschränkte Leberfunktion, eingeschränkte Nierenfunktion, Atemdepression, Serotoninsyndrom, versehentliche Exposition durch das Umsetzen von Pflastern, Anwendung bei älteren Patienten, Gastrointestinaltrakt, Kinder und Jugendliche, Stillzeit und Patienten mit Myasthenia gravis. Es wurde ein Warnhinweis für Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion aufgenommen, in dem dargelegt wird, dass eine sorgfältige Beobachtung hinsichtlich Anzeichen auf eine Fentanyltoxizität erforderlich ist (und die Dosis, falls notwendig, zu reduzieren ist), da die Pharmakokinetik von Fentanyl bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde.

In Bezug auf die Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren wurde, obwohl die gleichzeitige Anwendung mit Durogesic nicht empfohlen wird, für Fälle, in denen der Nutzen gegenüber dem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen überwiegt, eine Auswaschphase von 2 Tagen vor dem Anbringen des ersten Durogesic-Pflasters in den meisten Fällen als ausreichend erachtet. Es wurde jedoch ein Warnhinweis hinzugefügt, dass bei CYP3A4-Inhibitoren mit einer langen Halbwertszeit (wie z. B. Amiodaron) oder CYP3A4-Inhibitoren mit zeitabhängiger oder mechanismusbasierter Inhibition (wie z. B. Erythromycin, Nicardipin, Idelalisib, Ritonavir) mehr Zeit notwendig ist und dass die Produktinformation des CYP3A4-Inhibitors bezüglich der Halbwertszeit und der Dauer der Hemmwirkung herangezogen werden muss, bevor das erste Durogesic-Pflaster angebracht wird.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die vorgeschlagenen, mit der Pharmakodynamik zusammenhängenden Wechselwirkungen wurden in den PSUR-Arbeitsteilungsverfahren in den Jahren 2010 und 2015 gebilligt. Dabei handelt es sich um Folgende: Pharmakodynamik-bedingte Wechselwirkungen mit zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol, Monoaminoxidase-Hemmern und serotonergen Arzneimitteln sowie gleichzeitige Anwendung von gemischten Opioidagonisten/-antagonisten sowie Pharmakokinetik-bedingte Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und CYP3A4-Induktoren.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Fentanyl bei Schwangerschaften beim Menschen bekanntermaßen plazentagängig und das potenzielle Risiko für Menschen unbekannt ist, wurde ein Vorsichtshinweis aufgenommen, dass Durogesic nicht während der Schwangerschaft angewendet werden darf, es sei denn, es besteht eine eindeutige Notwendigkeit. Der für die Stillzeit vorgeschlagene Wortlaut, der im Rahmen von zwei vorherigen PSUR-Arbeitsteilungsverfahren für Fentanyl enthaltende transdermale Pflaster vereinbart wurde, wurde vom CHMP gebilligt. Der Wortlaut für den Unterabschnitt „Fertilität“ wurde geändert, um die Einheitlichkeit zwischen den verschiedenen Fentanyl enthaltenden Arzneimitteln zu gewährleisten.

Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Wortlaut in diesem Abschnitt wurde gemäß der Erkenntnis des PSUR-Arbeitsteilungsverfahrens (2010), dass Durogesic die geistige und/oder körperliche Fähigkeit zur Ausführung potenziell gefährlicher Aufgaben, wie z. B. des Führens von Fahrzeugen oder des Bedienens von Maschinen, beeinträchtigen kann, geändert.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in diesem Abschnitt basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus 11 klinischen Studien mit insgesamt 1854 teilnehmenden erwachsenen und pädiatrischen Patienten zusammengefasst. Die vorgeschlagene Auflistung der am häufigsten berichteten Nebenwirkungen basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten wurde als akzeptabel erachtet, mit einer geringfügigen Änderung zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Es wurde eine sowohl für erwachsene als auch für pädiatrische Studienteilnehmer zusammengefasste Tabelle mit Nebenwirkungen basierend auf klinischen Studien und Daten nach der Markteinführung im Einklang mit der aktuellen Tabelle der Nebenwirkungen im grundlegenden Sicherheitsprofil (Core Safety Profile; CSP) vorgeschlagen. Da zwischen erwachsenen und pädiatrischen Studienteilnehmern keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils vorlagen, wurde die Entscheidung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, keine separate Tabelle aufzunehmen, als akzeptabel erachtet. Wesentliche Unterschiede zwischen den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels hinsichtlich der zugeordneten Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen wurden erörtert und beseitigt.

Der Wortlaut hinsichtlich Verträglichkeit und Abhängigkeit, Opioid-Entzugssymptomen und Entzugserscheinungen bei Neugeborenen folgt genau dem Wortlaut im CSP und wird als akzeptabel erachtet. Da der Wortlaut hinsichtlich des potenziellen Risikos für ein Serotoninsyndrom in die Abschnitte 4.4 und 4.5 der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen wurde, wurde auch Abschnitt 4.8 der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit einem Hinweis aktualisiert, dass bei der gleichzeitigen Verabreichung von Fentanyl enthaltenden Arzneimitteln mit stark serotonerg wirkenden Arzneimitteln Fälle von Serotoninsyndrom beobachtet wurden.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

Eine Überdosierung eines Opioids wie Fentanyl könnte aufgrund einer peripheren Vasodilatation zu anhaltender Hypotonie führen. Eine Vasodilatation lässt sich mithilfe von Naloxon wirksam aufheben. Wenn die Hypotonie nach der Verabreichung von Naloxon fortbesteht, wird empfohlen, die Einleitung der medizinischen Standardversorgung bei Hypovolämie, einschließlich Flüssigkeitsmanagement, in Erwägung zu ziehen.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Ergebnisse aller bei pädiatrischen Patienten durchgeführten Pharmakodynamik- oder Wirksamkeitsstudien wurden in diesen Abschnitt aufgenommen, und die Anzahl der pädiatrischen Patienten wurde an die anderen Abschnitte der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angepasst. Informationen in Bezug auf Studien für die Indikation der postoperativen Schmerzen bei opioid-naiven Patienten wurden nicht beibehalten, da dies nicht Teil der Indikation von Durogesic ist.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wortlaute für die Unterabschnitte zu Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung werden als akzeptabel erachtet. Die neue Unterüberschrift zur Linearität/Nichtlinearität ist durch angemessene Daten gerechtfertigt und wird ebenfalls als akzeptabel erachtet. In Bezug auf „Besondere Patientengruppen“ ist der Wortlaut basierend auf den Daten gerechtfertigt und wurde, mit einigen Änderungen, als akzeptabel erachtet.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Der Wortlaut für diesen Unterabschnitt wurde gemäß den verfügbaren Informationen geändert, um die Einheitlichkeit zwischen den verschiedenen Fentanyl enthaltenden Arzneimitteln zu gewährleisten.

Packungsbeilage (PL)

Die PL wurde unter Berücksichtigung aller Überarbeitungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die für die PL relevant sind, harmonisiert.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Bezug auf das Arzneimittel Durogesic transdermale Pflaster.
- Der Ausschuss berücksichtigte die in der Benachrichtigung für Durogesic und zugehörige Bezeichnungen ermittelten Abweichungen sowie die verbleibenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformation.
- Der Ausschuss vereinbarte eine harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage für Durogesic und zugehörige Bezeichnungen.

Der CHMP empfahl die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage für Durogesic und zugehörige Bezeichnungen enthalten sind.

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Durogesic und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen, weiterhin positiv ist.