

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Vetenskapliga slutsatser

Bakgrund

Durogesic depotplåster innehåller fentanyl, vilket är ett starkt, syntetiskt opioidanalgetikum som tillhör piperidinderivat. Den analgetiska verkan av fentanyl anses förmedlas främst via μ -opioid-receptorer.

Depotplåstren utvecklades som ett noninvasivt parenteralt behandlingsalternativ för att undvika första passage-mekanismen och uppnå en konstant frisättning och konstanta plasmanivåer. Fentanyl har hög lipidlöslighet och styrka, vilket gör det lämpligt för transdermal administrering. Plåstret finns i 5 olika styrkor: 12, 25, 50, 75 och 100 $\mu\text{g}/\text{timme}$. Den lägsta tillgängliga styrkan på plåstret är 12,5 $\mu\text{g}/\text{timme}$, vilket betecknas som 12 $\mu\text{g}/\text{timme}$ för att skilja det från en dos på 125 $\mu\text{g}/\text{timme}$ som skulle kunna förskrivas genom användning av flera plåster.

Fentanyl har marknadsförts som intravenöst anestetikum sedan 1960-talet. Durogesic (fentanyl) depotplåster är registrerade nationellt i följande 24 länder inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES): Belgien, Cypern, Danmark, Finland, Frankrike, Grekland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike.

På grund av de olika nationella beslut som fattats av medlemsstaterna gällande godkännandet av Durogesic och associerade namn, underrättade Europeiska kommissionen Europeiska läkemedelsmyndigheten om en officiell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att åtgärda skillnader mellan de nationellt godkända produktresuméerna för det ovan nämnda läkemedlet och därmed harmonisera produktresuméerna inom EU.

Detta förfarande gäller endast Durogesic depotplåster.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Produktresumé

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Enligt EMA:s riktlinje om klinisk utveckling av läkemedel avsedda för smärtbehandling (EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 11) och WHO:s riktlinje om smärtlindring vid cancer, kan smärtans allvarlighetsgrad betecknas som lindrig, måttlig och svår. Eftersom termen ”omedgörlig smärta” (*intractable pain*) inte är tillräckligt definierad, har den ersatts av ”svår” (*severe*), vilket innefattar termen ”omedgörlig”.

Effekten av Durogesic har visats i sex studier på vuxna med icke-malign smärta, av vilka fem var öppna och tre saknade komparatorgrupp. Patienterna (N=1 667) som ingick hade kronisk smärta i ländryggen, osteoartrit eller reumatoid artrit eller ospecificerad smärta. Studierna pågick i 28 dagar till 13 månader.

Användningen av fentanylplåster är väletablerad vilket återspeglas av den stora databasen, både för maligna och svåra icke-maligna smärttillstånd (t.ex. svåra brännskador eller posttraumatiska skador). Därför godkände CHMP förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning att ordalydelsen i indikationen skulle vara allmän och bred, och inte uttalat göra skillnad mellan cancersmärta och icke cancersmärta. Den väntade tidslinjen för behandling är begränsad till kontinuerlig och långvarig opioidbehandling av svår kronisk smärta.

Pediatrisk indikation

Så som beskrevs i det offentliga utredningsprotokollet i oktober 2007 om pediatrika data, är den långvariga behandlingen av svår kronisk smärta hos barn från 2 års ålder som behandlas med opioider indikerad i avsnitt 4.1 i den föreslagna harmoniserade produktresumén, och finns även i de flesta av produktresuméerna. Den föreslagna ordalydelsen har utvecklats för att samordna populationerna som utvärderats i kliniska studier och för att bevara samordning mellan de två indikationerna för såväl vuxna som pediatrika patienter.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

Av säkerhetsskäl har tillägget av texten om att den lägsta effektiva dosen ska användas inkluderats i detta underavsnitt. Informationen som lämnas i avsnitt 4.2 presenteras delvis i upp till tre tabeller och ska endast användas för att gå över från andra opioider till Durogesic, inte vice versa:

Tabell 1 – Ekvianalgetisk dosomvandling: På grund av skillnader i den relativa styrkan för olika opioidanalgetika, är det nödvändigt med vägledning om ekvianalgetiska doser av olika läkemedel. Den initialt föreslagna tabell 1 förenklades på begäran av CHMP, där omvandlingsfaktorerna från ett läkemedel till oralt morfin redan anges, med syftet att minska risken för fel vid omvandling från andra opioider till oralt morfin, tack vare mindre omfattande uträkningar.

Tabell 2: Utformad för vuxna patienter med ett behov av att rotera, eller omvandla från, en annan opioidregim (omvandlingskvoten för oralt morfin till transdermalt fentanyl är ungefär lika med 150:1).

Tabell 3: En alternativ omvandlingstabell från oralt morfin till fentanyl transdermalt terapeutiskt system (TTS), baserad på data från en klinisk studie av fentanyl TTS till patienter som var toleranta för stabila regimer av depotmorfin, lades fram 1996 av Donner et al. (1996)¹.

Opioidnaiva patienter

Även om den kliniska erfarenheten är begränsad med Durogesic för opioidnaiva patienter och transdermal administrering i allmänhet inte rekommenderas till opioidnaiva patienter, bekräftar innehavaren av godkännandet för försäljning att man i exceptionella kliniska förhållanden kan överväga fentanylplåstret på 12 µg/timme, när det inte anses lämpligt att börja med orala opioider. I sådana fall har potentialen för livshotande hypoventilering lagts till som en varning.

Särskilda populationer

Äldre eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska observeras noga och dossänkningar ska göras om det behövs. När det gäller opioidnaiva äldre eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, kan det finnas omständigheter som gör det nödvändigt och lämpligt att sätta in transdermal opioidbehandling (t.ex. vid sväljsvårigheter). I dessa fall måste nyttan med sådan behandling uppväga riskerna (depression av centrala nervsystemet och andningsdepression).

Pediatrik population

Barn i åldern 16 år och äldre följer doseringen för vuxna, och för barn i åldern 2–16 år finns det en tabell med rekommenderade Durogesic-doser för pediatrika patienter baserad på daglig oral morfindos.

▪ Dostitrering och underhållsbehandling

Eftersom det inte finns några farmakokinetiska (PK) data att tillgå till stöd för säkerheten med att byta plåster med 48-timmarsintervall, rekommenderar innehavaren av godkännandet för försäljning att

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.

doseringsintervallen inte ska understiga 72 timmar. Om plåstret byts ut innan det gått 72 timmar kan det leda till förhöjda serumkoncentrationer av fentanyl, vilket kan öka risken för biverkningar. Innehavaren av godkännandet för försäljning har förtydligat att det endast är vid den första appliceringen som ett plåster kan bytas efter 48 timmar när smärtlindringen är otillräcklig. Dessutom är tidigt byte av plåstret tillrådligt endast i de sällsynta fall då det är något problem med plåstrets vidhäftning. I så fall rekommenderas att patienten övervakas noga avseende förhöjda serumkoncentrationer.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Kontraindikationer i relation till svår andningsdepression, överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne och användning vid akut eller postoperativ smärta har inkluderats i den harmoniserade produktresumén.

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Ändringar har gjorts i avsnitten; användning till opioidnaiva och ej opioidtoleranta patienter och användning under feber eller applicering av yttre värme, och varningar angående utbytbarhet har raderats eftersom lokal vägledning måste följas avseende distributionen av fentanylplåster, vilken kan se olika ut i olika medlemsländer.

Övriga varningar som inkluderas i avsnitt 4.4 är följande: kronisk lungsjukdom, läkemedelsberoende och missbrukspotential, påverkan på centrala nervsystemet inklusive förhöjt intrakraniellt tryck, hjärtsjukdom, hypotoni, nedsatt leverfunktion, nedsatt njurfunktion, andningsdepression, serotonergt syndrom, oavsiktlig exponering genom plåsteröverföring, användning till äldre patienter, påverkan på mag-tarmkanalen, pediatrik population, amning och patienter med myasthenia gravis. En varning har inkluderats för patienter med nedsatt njurfunktion där det krävs noggrann observation för tecken på fentanyltoxicitet (och att dosen minskas vid behov) eftersom farmakokinetiken för fentanyl inte är utvärderad i denna patientpopulation.

När det gäller interaktionerna med CYP3A4-hämmare, så rekommenderas visserligen inte samtidig användning med Durogesic, men i fall där nyttan uppväger den ökade risken för biverkningar, ansåg man att en läkemedelsfri period (washout) på 2 dagar innan det första Durogesic-plåstret appliceras är tillräckligt i de flesta fall. En varning har emellertid lagts till om att det skulle krävas längre tid för CYP3A4-hämmare med lång halveringstid (t.ex. amiodaron) eller CYP3A4-hämmare med tidsberoende eller mekanismbaserad hämning (t.ex. erytromycin, nikardipin, idelalisib, ritonavir), och att produktinformationen för CYP3A4-hämmaren måste konsulteras avseende halveringstiden och den hämmande effektens längd innan det första Durogesic-plåstret appliceras.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De föreslagna farmakodynamikrelaterade interaktionerna stöds i PSUR-WS (worksharings) från 2010 och 2015. Dessa är: farmakodynamikrelaterade interaktioner med centralt verkande läkemedel och alkohol, monoaminoxidashämmare, serotonerga läkemedel och samtidig användning av blandade opioida agonister/antagonister, och farmakokinetikrelaterade interaktioner med CYP3A4-hämmare och CYP3A4-inducerare.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Eftersom det är känt att fentanyl passerar över till placenta vid graviditet och den potentiella risken för människa är okänd, har en varning inkluderats om att Durogesic inte ska användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. Ordalydelsen som föreslogs för laktation/amning som var överenskommen för fentanylinne hållande depotplåster under två tidigare PSUR-WS-förfaranden,

godkändes av CHMP. Ordalydelsen för underavsnittet ”Fertilitet” har ändrats för att skapa enhetlighet mellan de olika läkemedlen som innehåller fentanyl.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ordalydelsen i detta avsnitt har ändrats i enlighet med PSUR-WS (2010), att Durogesic kan försämra den mentala och/eller fysiska förmågan som krävs för att man ska kunna utföra potentiellt farliga uppgifter, t.ex. framföra fordon eller använda maskiner.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Innehavaren av godkännandet för försäljning har sammanfattat de oftast rapporterade biverkningarna i detta avsnitt baserat på samlade säkerhetsdata från 11 kliniska studier med totalt 1 854 deltagande vuxna och pediatrika patienter. Den föreslagna listan med de oftast rapporterade biverkningarna från sammanställda säkerhetsdata ansågs vara godtagbar, med en mindre ändring för att öka läsbarheten.

Tabellen med biverkningar från kliniska studier och data efter marknadsföring för både vuxna och pediatrika patienter tillsammans, i linje med den nuvarande tabellen med biverkningar i den gemensamma säkerhetsprofilen (Core Safety Profile, CSP), föreslogs. Eftersom det inte fanns några slående skillnader i säkerhetsprofilen mellan vuxna och pediatrika patienter, godkändes beslutet av innehavaren av godkännandet för försäljning att inte inkludera någon separat tabell. Större skillnader mellan produktresuméerna när det gällde de tilldelade frekvenserna för enskilda biverkningar diskuterades och löstes.

Ordalydelsen om tolerans och beroende, opioidabstinenssymtom och neonatalt abstinenssyndrom följer exakt samma ordalydelse som i den gemensamma säkerhetsprofilen (CSP) och anses vara godtagbar. Eftersom ordalydelsen om den potentiella risken för serotonergt syndrom har inkluderats i avsnitt 4.4 och 4.5 i den harmoniserade produktresumén, har även avsnitt 4.8 i den harmoniserade produktresumén uppdaterats med ett uttalande om att fall av serotonergt syndrom har rapporterats när produkter som innehåller fentanyl administreras samtidigt med mycket serotonerga läkemedel.

Avsnitt 4.9 – Överdosering

Överdosering av en opioid såsom fentanyl kan leda till kvarstående hypotoni på grund av perifer vasodilation. Vasodilation hävs effektivt med naloxon. Om hypotoni kvarstår efter administrering av naloxon, bör man beakta medicinsk standardvård för hypovolemi, inklusive vätskehantering.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Resultaten av alla studier av farmakodynamik eller effekt som utförts på pediatrika patienter har inkluderats i detta avsnitt och antalet pediatrika patienter har justerats enligt övriga avsnitt i den harmoniserade produktresumén. Information i relation till studierna vid indikationen för postoperativ smärta för opioidnaiva patienter har inte behållits eftersom detta inte ingår i indikationen för Durogesic.

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

Texterna för underavsnitten absorption, distribution, metabolism och eliminering är godkända. Det nya underavsnittet om linjäritet/icke-linjäritet motiveras med adekvata data och är även det godkänt. När det gäller ”Särskilda populationer” är texten som baseras på data motiverad och betraktades som godtagbar med vissa ändringar.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ordalydelsen för detta underavsnitt har ändrats i linje med den tillgängliga informationen för att säkerställa enhetlighet för olika läkemedel som innehåller fentanyl.

Bipacksedel

Bipacksedeln har harmoniserats i enlighet med alla revideringar av produktresumén som är relevanta för bipacksedeln.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG avseende läkemedlet Durogesic depotplåster;
- Kommittén beaktade avvikelserna som identifierats i anmälan för Durogesic och associerade namn, såväl som de återstående avsnitten i produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Kommittén granskade samtliga data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén enades om en harmoniserad produktresumé, märkning och bipacksedel för Durogesic och associerade namn.

CHMP rekommenderade ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Durogesic och associerade namn.

Till följd av detta drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Durogesic och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen.