

Breakyl

7.10.2014, version 4.1

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Cancer är en mycket vanlig sjukdom i hela världen och drabbar båda könen och alla åldersgrupper. Ärftlighets- och omgivningsfaktorer ökar risken för cancer (t.ex. rökning, alkohol, solexponering, matvanor och fetma). De huvudsakliga behandlingsalternativen är operation, kemoterapi och strålning. Under senare stadier är endast palliativ vård möjlig. Under sjukdomens förlopp upplever 40 till 95 % av patienter med långt framskriden cancer genombrottssmärta. Genombrottssmärta är en tillfällig förvärring av smärta, även om bakgrundssmärtan är väl behandlad och under kontroll. Man kan inte förutsäga när genombrottssmärtan börjar och antalet episoder av genombrottssmärta och stora variationer förekommer mellan patienterna. Genombrottssmärta minskar kraftigt patientens livskvalitet och kan eventuellt förorsaka invalidisering och immobilisering och är förknippad med ökad självmordsbenägenhet.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Den aktiva substansen i Breakyl, fentanyl, har använts i stor utsträckning under årtionden och är en stark, kortverkande smärtstillande opioid. Det används för lindring av både konstant bakgrundssmärta och genombrottssmärta.

Breakyl tas snabbt upp genom munslemhinnan till den systemiska blodcirkulationen, vilket möjliggör en snabb verkan. Fem olika läkemedelsstyrkor finns tillgängliga. Produkten fäster sig stadigt till munslemhinnan och löses fullständigt upp inom 15 till 30 minuter. Breakyl ger en pålitlig konstant biotillgänglighet och man har påvisat en märkbart större biotillgänglighet i jämförelse med den aktiva kontrollen Actiq® (studierna FEN-112, FEN-114, FEN-107).

I två studier (FEN-201 och FEN-202) har 306 cancerpatienter fått olika doser av fentanyl buckalfilm. Effekten påvisades genom SPID-värden (summan av smärtintensitetsskillnad) vid olika tidpunkter. Från 5 minuter framåt påvisades högre SPID-värden för Breakyl jämfört med placebo. Statistiskt märkbara SPID-värden bekräftades vid 15 minuter efter applicering och upprätthölls vid alla senare tidpunkter, d.v.s. 30, 45 och 60 minuter efter administrering.

Sammanfattningsvis är fentanyl buckalfilm en verksam och effektiv produkt för behandling av genombrottssmärta hos vuxna med cancer som redan får underhållsbehandling med opioider för kronisk cancersmärta.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Man drog slutsatsen att de patienter som deltog i de kliniska försöken återspeglar målgruppen efter godkännande för försäljning. Uppgifter om användning för barn, gravida eller ammande kvinnor saknas dock fortfarande, liksom också uppgifter om användning för patienter med ytterligare njur- eller leversjukdomar eller med vissa genetiska varianter.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Ytlig eller långsam andning (Andningsdepression)	Det här är en välkänd effekt av fentanyl och ökar vid större doser. Opioider, som fentanyl, orsakar ytlig eller minskad andning genom att direkt påverka hjärnans andningscentrum och minska deras svar på ökad koldioxidhalt (vanligtvis den viktigaste faktorn som aktiverar andningen) såväl som elektrisk stimulering. Speciellt vid överdosering av fentanyl kan ytlig eller mycket långsam andning leda till fullständigt andningsstopp och slutligen till dödsfall.	Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Oavsiktlig användning ska undvikas. Enligt avsnitt 2 i bipacksedeln ska Breakyl inte användas för patienter med svåra andningsbesvär eller svår lungsjukdom (som svår astma). Breakyl är också kontraindicerat för patienter som inte regelbundet använder ett ordinerat opioidläkemedel (t.ex. kodein, fentanyl, hydromorfon, morfin, oxykodon, petidin) varje dag enligt ett regelbundet schema i minst en vecka för att kontrollera kronisk smärta. Uppmärksamhet ska fästas vid läkemedel som kan påverka hur (CYP3A4-isoenzymet i) kroppen bryter ned Breakyl, eftersom de här läkemedlen kan öka halten av fentanyl i blodet. Det här kan leda till ökade eller förlängda effekter av Breakyl och kan eventuellt orsaka livshotande andningsbesvär. I bipacksedeln finns en varning gällande intag av alkohol eller grapefruktjuice, eftersom det här kan hämma andningen ytterligare. Bipacksedeln upplyser om att Breakyl inte ska användas under förlossning eller vid amning eftersom fentanyl kan leda till försämrad andning hos det nyfödda eller ammande barnet.
Funktionsstörningar i hjärta och blodkärl med minskad slaghastighet och sammandragning av hjärtat och sänkt blodtryck (Kardiovaskulär depression)	Det här är en välkänd effekt av fentanyl och ökar vid större doser. Opioider, som fentanyl, påverkar hjärtrytmen, hjärtats förmåga att pumpa tillräckligt med blod och blodtrycket genom att direkt påverka centrum i hjärnan. Speciellt vid överdosering av fentanyl kan det här leda till hjärtstopp och slutligen till dödsfall.	Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Oavsiktlig användning ska undvikas. I bipacksedeln finns dessutom en varning om att innan Breakyl används ska patienten berätta för förskrivande läkare om han/hon har ovanligt långsam hjärtrytm eller andra hjärtrytmproblem eller lågt blodtryck, framför allt på grund av liten mängd vätska i blodbanan.
Läkemedelsinteraktion med läkemedel som påverkar (t.ex. hämmar) enzymet CYP3A4 hos människan	Ett flertal olika läkemedel förändras av kroppens enzymer. Läkemedlen förändras så att de antingen blir aktiva eller så att de kan	Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Oavsiktlig användning ska undvikas.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
(Läkemedelsinteraktion med CYP3A4-hämmare)	utsöndras ur kroppen. Enzymet som påverkar fentanyl och förbereder det för utsöndring kallas cytokrom P450 CYP3A4. Det här enzymet samverkar också med många andra läkemedel och även olika sorters livsmedel (t.ex. grapefruktjuice). Läkemedel som kan påverka sättet med vilket CYP3A4-enzymet bryter ned fentanyl kan öka halten av fentanyl i blodet och därmed öka fentanylets effekt i kroppen, vilket eventuellt kan orsaka biverkningar.	I bipacksedeln finns uppgifter om flera läkemedel som kan öka halten av fentanyl i blodet och leda till ökade eller förlängda effekter av Breakyl.
Läkemedelsinteraktion med andra lugnande medel eller insomningsläkemedel (Läkemedelsinteraktion med sedativa-hypnotiska substanser)	Om man tar två eller flera läkemedel som orsakar trötthet eller sömnhet kan den här effekten öka genom summering.	Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Oavsiktlig användning ska undvikas. Bipacksedeln uppmanar patienterna att tala om för läkare eller apotekspersonal om de använder läkemedel som normalt gör dem trötta eller sömna.
Läkemedelsinteraktion med läkemedel som blockerar opioideffekterna (Läkemedelsinteraktioner med opioidantagonister eller partiella agonister)	Om läkemedel som blockerar opioideffekterna tas samtidigt med opioider kan den smärtstillande effekten minska eller så kan det leda till symtom på opioidabstinens (t.ex. ångest, skakningar, buksmärta och andra symtom).	Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Oavsiktlig användning ska undvikas. Avsnitt 2 i bipacksedeln innehåller en varning om att användning av aktiva substanser som minskar opioidaktiviteten kan leda till symtom på opioidabstinens (t.ex. ångest, skakningar, buksmärta och andra symtom).
Läkemedelsinteraktion med läkemedel som hör till klassen monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (Läkemedelsinteraktion med MAO-hämmare)	MAO-hämmare används för behandling av svår depression. Samtidig användning av fentanyl buckalfilm och läkemedel som hör till klassen MAO-hämmare kan leda till svåra psykiska störningar eftersom båda påverkar samma signalsubstans i hjärnan.	Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Oavsiktlig användning ska undvikas. Avsnitt 2 i bipacksedeln innehåller en varning om att <u>inte</u> använda Breakyl om man i nuläget tar MAO-hämmare (som används mot svår depression) eller har gjort det de senaste två veckorna.
Överdosis (Överdosis)	En överdosis av fentanyl ökar dess förmåga att orsaka biverkningar som negativa effekter på andningssystemet eller på hjärtat. I svåra fall kan det här leda till andningsstopp eller hjärtstopp.	Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare för att utvärdera den rätta dosen. Avsnitt 3 i bipacksedeln ger råd gällande individuell dositering under övervakning av läkare för att hitta rätt dos Breakyl.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>Många olika händelser kan leda till en överdos, både oavsiktliga (t.ex. man glömmer att man redan tagit dosen) eller avsiktliga.</p>	<p>Man inleder med den minsta dosen och använder högst fyra doser dagligen och alla förändringar i opioidbehandlingen måste göras och kontrolleras av en läkare.</p> <p>Bipacksedeln betonar vikten av att den ordinerade dosen tolereras väl och anger (i avsnitt 2) tydligt att läkemedlet inte ska ges åt barn i åldern 0-18 år.</p> <p>Symtomen vid en överdos, framför allt vid fall av oavsiktlig användning/ användning för patienter som inte tål opioider, samt omedelbara åtgärder som ska vidtas vid misstänkt överdosering finns beskrivna i bipacksedeln.</p>
<p>Handel med lagliga läkemedel för olagliga ändamål</p> <p>(Olaglig handel med läkemedel)</p>	<p>Fentanyl är en opioid som påverkar hjärnan. Det här s.k. påtända tillståndet eftersöks av en del människor (t.ex. missbrukare), vilka försöker få tag på opioider för det här ändamålet och inte för smärtlindring vid ett sjukdomstillstånd. Andra försöker tjäna pengar genom olaglig handel med läkemedel. Den här risken gäller för alla opioider.</p>	<p>Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Fentanyl ingår dessutom i den internationella narkotikakontrollstyrelsens (INCB) gula lista. All handel med fentanyl är därmed under noggrann kontroll. I alla länder i det europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES) ställs särskilda krav vid förskrivning av läkemedel som finns på den gula listan för att tillåta kontroll av förskrivning och distribution av dessa.</p> <p>I bipacksedeln beskrivs den godkända indikationen för Breakyl, d.v.s. behandling av genombrottssmärta vid cancer hos vuxna patienter. Genombrottssmärta är ytterligare plötslig smärta. Den kan uppkomma även om patienten har tagit sitt regelbundna smärtstillande opioidmedel.</p> <p>Vidare klargörs att Breakyl bara får användas om patienten redan har använt och är van vid vanliga opioidläkemedel som morfin, oxykodon eller fentanylplåster regelbundet i minst en vecka för behandling av kronisk cancersmärta.</p>
<p>Felaktig administreringsmetod eller andra medicineringsfel</p> <p>(Medicineringsfel)</p>	<p>Som med alla läkemedel kan oavsiktliga fel hända (t.ex. beredning och utlämning av fel styrka, applicering på huden).</p>	<p>Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Innehavaren av godkännande för försäljning har vidare utvecklat färgkodade förpackningar för att underlätta korrekt beredning av apotekspersonal samt rätt identifiering av den avsedda styrkan.</p> <p>Bipackssedeln ger dessutom utförliga råd</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		gällande rätt användning av produkten.
Slemhinnereaktioner vid appliceringsstället (Lokal tolerans)	Fentanyl buckalfilm innehåller flera inaktiva ämnen (t.ex. antimikrobiella ämnen, lösningsmedel) som kan irritera slemhinnan. En del av dem kan orsaka allergiska reaktioner.	I avsnitt 4 i bipacksedeln finns reaktioner vid appliceringsstället listade. Det finns inga särskilda förebyggande åtgärder.
Medvetet medicineringsfel (Läkemedelsmissbruk)	Som med andra läkemedel kan fentanyl buckalfilm medvetet användas för andra ändamål än den indikation som finns på märkningen. En patient med genombrottsmärta kan t.ex. börja använda en högre dos utan att först har rådgjort med läkare.	Fentanyl buckalfilm ges endast ut på recept och under övervakning av en läkare. Bipacksedeln ger dessutom utförliga råd gällande rätt användning av produkten. Bipacksedeln uppmanar vidare patienterna att inte ge läkemedlet till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar liknande symtom. I avsnitt 3 i bipacksedeln sägs att Breakyl alltid ska användas enligt läkarens anvisningar. Patienten måste kontakta läkare eller apotekspersonal om han/hon är osäker. Patienten uppmanas att inte ändra Breakyl-dosen eller sin vanliga opioidbehandling själv. Dosändringar måste göras och kontrolleras av läkaren.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
Hjärnskada (Hjärnlesion)	En annan innehavare av godkännande för försäljning av fentanylprodukter genomförde en studie på råttor och fann att råttorna fick hjärnskador (mineralisering och vävnadsdöd) efter administrering av höga doser fentanyl. Än så länge har det här observerats endast hos råttor och inte påvisats hos människor. Relevansen för människan är inte känd.
Serotoninsyndrom orsakat av en interaktion mellan fentanyl och serotonerga läkemedel (Serotoninsyndrom orsakat av en interaktion mellan fentanyl och serotonerga läkemedel)	Serotonin är en signalsubstans i hjärnan. Serotonin påverkas av fentanyl och flera andra läkemedel, särskilt sådana som används för att behandla psykisk sjukdom (depression, ångest). Om två eller flera av de här läkemedlen tas samtidigt kan det orsaka psykisk störning. Den här risken är väl känd och behandlas på lämpligt sätt i bipacksedeln gällande alla läkemedel som påverkar den här signalsubstansen, inklusive fentanyl buckalfilm.
Läkemedelsmissbruk (Läkemedelsmissbruk)	Missbruk är ihållande eller tillfällig avsiktlig och överdriven användning av en läkemedelsprodukt åtföljt av skadliga fysiska eller psykiska effekter. Eftersom fentanyl på samma sätt som andra opioider påverkar hjärnan och orsakar s.k. påtända tillstånd kan läkemedlet eventuellt leda till missbruk. Fentanyl buckalfilm kan emellertid fås endast genom recept och under övervakning av en läkare och endast för cancerpatienter med genombrottsmärta.

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
	Återanvändning av en film som redan har använts på insidan av kinden ger dessutom inte önskad effekt eftersom största delen av den aktiva substansen tas upp genast.
Läkemedelsberoende (Läkemedelsberoende)	Liksom andra opioider kan fentanyl eventuellt orsaka beroende. Den här risken kan minimeras och kontrolleras eftersom fentanyl är ett receptbelagt läkemedel som endast ges under övervakning av en läkare.
Icke-godkänd användning (Icke-godkänd användning)	Fentanyl buckalfilm kan användas för andra sorters smärttillstånd än genombrottssmärta vid cancer (akut eller kronisk smärta som inte orsakas av cancer). Den rätta indikationen finns på lämpligt sätt beskriven i bipacksedeln. Fentanyl buckalfilm är ett receptbelagt läkemedel och behandlingen genomförs under övervakning av en läkare.
Oavsiktlig exponering för läkemedlet (Oavsiktlig exponering)	En del yrken är utsatta för oavsiktlig exponering för läkemedlet, t.ex. narkosläkare som andas in fentanyl under en operation. Fentanyl kan dessutom eventuellt komma in i kroppen vid hantering av buckalfilmen innan den appliceras på kindens insida. Risken för oavsiktlig exponering för fentanyl genom fentanyl buckalfilm anses vara mycket liten. Bipacksedeln ger information om rätt hantering av fentanyl buckalfilm och behandlingen kontrolleras av en läkare. Läkemedlet är receptbelagt.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Användning för patienter med samtidiga njur- eller leversjukdomar (Användning hos patienter med underfunktion i njurar eller lever)	Inga studier av fentanyl buckalfilm har ännu gjorts på patienter med lever- eller njurskada och inga uppgifter om det här finns tillgängliga. Intravenös fentanyl har dock studerats hos patienter med lever- eller njurproblem och de här uppgifterna kan överföras på fentanyl buckalfilm. Eftersom fentanyl buckalfilm titreras utgående från den lägsta möjliga styrkan, borde det här förhindra ytterligare biverkningar på grund av nedsatt funktion i lever eller njurar.
Användning under en lång tid (Långvarig användning)	Det finns begränsade uppgifter från kliniska studier gällande långvarig användning av fentanyl buckalfilm: (FEN-290): alla 5 studieobjekt behandlades med buckalfilm i mer än 6 månader: En av dem i 9 månader, en i 18 månader och 3 i mer än 24 månader (inga nya eller oväntade säkerhetsuppgifter; fortsatt deltagande ansågs vara bevis på effekt i den här säkerhetsstudien med öppen behandling). Fentanyl kan eventuellt vara beroendeframkallande och utsättning efter långvarig användning kan leda till abstinenssymtom.
Användning för gravida eller ammande kvinnor (Användning för gravida eller ammande kvinnor)	Det finns inga tillgängliga uppgifter om användning av fentanyl för gravida eller ammande kvinnor. Det är dock tydligt rekommenderat att inte använda Breakyl under graviditet. Man vet att fentanyl går över från mammans blodbana till fostret i livmodern (genom moderkakan). Det här kan orsaka livshotande tillstånd hos det ofödda barnet. Fentanyl går över i bröstmjölken och kan leda till däsighet och försämrad andning hos barnet.
Användning för barn och ungdomar	Det finns inga tillgängliga uppgifter om användning av fentanyl för barn och ungdomar (i åldern 0-18 år). Breakyl är endast indicerat för

Risk	Vad är känt
(Användning hos pediatrika patienter)	vuxna.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Ej relevant. Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar av riskhanteringsplanen

Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1	20 februari 2008	<p>Följande säkerhetsfrågor inkluderades i den första riskhanteringsplanen:</p> <p><u>Viktiga kända risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Andningsdepression – Möjlighet till överdosering, särskilt vid icke-godkänd användning – Kardiovaskulär depression – Läkemedelsinteraktion med CYP3A4-hämmare – Läkemedelsinteraktion med sedativa/hypnotiska läkemedel – Läkemedelsinteraktion med opioidantagonister och partiella agonister – Läkemedelsinteraktion med MAO-hämmare – Möjlighet till missbruk för olagliga ändamål <p><u>Viktiga eventuella risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Reaktionen vid appliceringsstället <p><u>Information som saknas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienter med underfunktion i njurar eller lever 	Den här riskhanteringsplanen lämnades in i samband med ansökan om godkännande för försäljning.
2	12 mars 2010	Inga nya säkerhetsfrågor.	
3	21 juni 2012	Inga nya säkerhetsfrågor.	
4	16 juli 2014	<p><u>Tillägg till viktiga kända risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Medicineringsfel – Missbruk (inte olagligt ändamål) – Olaglig handel med läkemedel 	<p>Överföring till nytt templat för GVR riskhanteringsplan</p> <p>Alla ändringar enligt begäran</p>

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<p>(benämning ändrad, tidigare; Möjlighet till missbruk för olagliga ändamål)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reaktionen vid appliceringsstället (uppgradering från viktiga eventuella risker) <p><u>Tillägg till viktiga eventuella risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hjärnlesioner - Serotoninsyndrom orsakat av en interaktion mellan fentanyl och serotonerga läkemedel - Missbruk - Läkemedelsberoende - Icke-godkänd användning - Oavsiktlig exponering <p><u>Tillägg till information som saknas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Effekt av långvarig användning (> 12 månaders behandling) - Tillämpning hos gravida och ammande kvinnor - Tillämpning hos pediatrika patienter 	<p>av PRAC utvärderingsrapport (procedurnummer: EMEA/H/C/PSUSA/00001369/201304) daterad till 5 december 2013</p>
4.1	7 oktober 2014	<p><u>Viktiga kända risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifiering av "möjlighet till överdosering, särskilt vid användning hos opioidintoleranta eller pediatrika patienter" till "överdos" - Modifiering av "reaktioner vid appliceringsstället" till "lokal tolerans" - Modifiering av "missbruk (inte olagligt ändamål)" till "läkemedelsmissbruk" <p><u>Information som saknas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ändring av benämning från "tillämpning hos gravida och ammande kvinnor" till "användning för gravida eller ammande kvinnor" - Ändring av benämning från "tillämpning hos pediatrika patienter" till "användning för pediatrika patienter" - Modifiering av "effekt av långvarig användning (> 12 månader)" till "långvarig användning" 	<p>Krav på ändringar med BfArM-utvärdering daterad till 26 september 2014 (procedur DE/H/1660/001-006/IB/009)</p>