



Legemiddelanmeldelse:

Effentora (fentanyl) – ny formulering mot smerter

Sammenfatning og vurdering:

Effentora er en lettoppløselig tablett som plasseres på innsiden av kinnet og gir raskt opptak av fentanyl gjennom munnslimhinnen. Legemidlet er nylig godkjent til behandling av gjennombruddssmerter hos kreftpasienter som har stått på opioidpreparater med lang virketid i minst én uke. Fentanyl mot gjennombruddssmerter har allerede vært brukt i flere år i form av Actiq sugetablett (munnpinne). Fordi Effentora er formulert som en lettoppløselig tablett, gir den raskere opptak og større mengde fentanyl i kroppen enn Actiq. Ved bytte fra Actiq til Effentora, må dosen derfor tilpasses på nytt for den enkelte pasient.

Godkjenningen av Effentora var i hovedsak basert på to kliniske studier med til sammen 248 pasienter, hvorav 143 pasienter fullførte. Den aktive behandlingen ga bedre smertelindring enn narremedisin (placebo). Forskjellen mellom Effentora og placebo var imidlertid beskjedent frem til 30 minutter, men vesentlig større ved 60 minutter. Dessverre er effekten av Effentora ikke sammenlignet mot annet smertelindrende preparat, men det foreligger en studie som viser at Effentora tas opp raskere enn Actiq. Dette innebærer at Effentora kan representere et fremskritt med hensyn til behandling av gjennombruddssmerter.

En begrensning i studiene er at bruk av Effentora kun er undersøkt *etter* at gjennombruddssmerten har oppstått. I mange tilfeller er gjennombruddssmerter imidlertid ikke spontane, men forutsigbare, f.eks. knyttet til stell eller aktivitet. Forutsigbare smerteepisoder behandles vanligvis med et opioid med kort virketid (f.eks. morfintablett med rask frigjøring) i forkant av forventet smerte. Slik bruk er ikke dokumentert for Effentora.

Fentanyl er en velprøvd substans som absorberes lett pga. høy fettløselighet. En ulempe ved å bruke fentanyl ved korttidsbehandling av smerter er stoffets lange halveringstid på ca. 20 timer. Derved risikerer man opphopning ved gjentatt bruk og økt fare for alvorlige bivirkninger som respirasjonsstans (slutter å puste). Derfor bør det gå minst 4 timer før Effentora kan brukes ved en ny smerteepisode.

Effentora ble godkjent i USA i september 2006. Amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) har rapportert om alvorlige bivirkninger inkludert dødsfall ved feilbruk av legemidlet, slik som feildosering og bruk hos pasienter som ikke har vært tilvendt døgkontinuerlig opioidbehandling.

Godkjent indikasjon:

Effentora er indisert til behandling av gjennombruddssmerter hos voksne med kreft, som allerede får vedlikeholdsbehandling med opioider for kroniske cancersmerter.

Gjennombruddssmerter er en forbigående eksaserbasjon av smerte som oppstår på bakgrunn av vedvarende smerte som kontrolleres på annen måte.

Pasienter som får vedlikeholdsbehandling med opioider, er pasienter som får minst 60 mg morfin oralt daglig, minst 25 mikrogram fentanyl transdermalt per time, minst 30 mg oksykodon daglig, minst 8 mg hydromorfon oralt daglig eller en ekvivalentalgetisk dose av et annet opioid i én uke eller mer.

Dosering

Dosetitrering

Effentora bør titreres individuelt til en “effektiv” dose som gir tilstrekkelig smertestillende effekt og minimalt med bivirkninger. Ulike fentanyl-preparater har ulik biotilgjengelighet, dvs. at

pasienter ikke kan overføres fra et preparat til et annet uten at dosen bestemmes individuelt ved titrering av det aktuelle preparatet.

Se preparatomtalen for detaljert beskrivelse av titreringsregimet som bør benyttes til å bestemme riktig dose for den enkelte pasient (1).

Vedlikehold av behandlingen

Når en effektiv dose er bestemt ved titrering, fortsetter pasienten å ta dosen som én enkelt tablett i riktig styrke.

Pasientene bør vente i minst 4 timer før de behandler en ny episode med gjennombruddssmerter med Effentora under vedlikeholdsbehandlingen.

Ny justering av dosen

Vanligvis bør vedlikeholdsdosen av Effentora økes når en pasient trenger mer enn én dose per episode med gjennombruddssmerter ved flere, påfølgende episoder.

Ny justering av dosen av Effentora og/eller bakenforliggende opioidbehandling kan være nødvendig hvis pasienten konsekvent opplever over fire episoder med gjennombruddssmerter per døgn.

Doser over 800 mikrogram ble ikke evaluert i de kliniske studiene.

Mer detaljert doseringsinformasjon gis i preparatomtalen (1).

Administrasjonsmåte

Effentora-tabletten plasseres i øvre del av bukkalhulen (over bakre jeksel i overmunnen, mellom kinnet og tannkjøttet). Tabletten løser seg vanligvis opp i løpet av 14–25 minutter.

For øvrig forklarer preparatomtalen og pakningsvedlegget nøye hvordan legemidlet skal tas (1).

Klinisk effekt

Opioidet fentanyl er en velkjent μ -receptor agonist, som har vært brukt som smertestillende anestetikum i en årrekke. Siden 1995 har fentanyl som depotplaster vært markedsført til behandling av kroniske sterke smerter, og de siste seks år har fentanyl også vært brukt ved gjennombruddssmerter hos kreftpasienter (Actiq munnpinne).

Effentora er en spesiell tablettformulering, designet for å gi raskere opptak av fentanyl via munnslimhinnen. Ved fuktighet oppstår en bruseeffekt som senker pH initialt, noe som øker oppløseligheten av tabletten; deretter vil pH stige noe slik at fritt fentanyl absorberes lettere over slimhinnen.

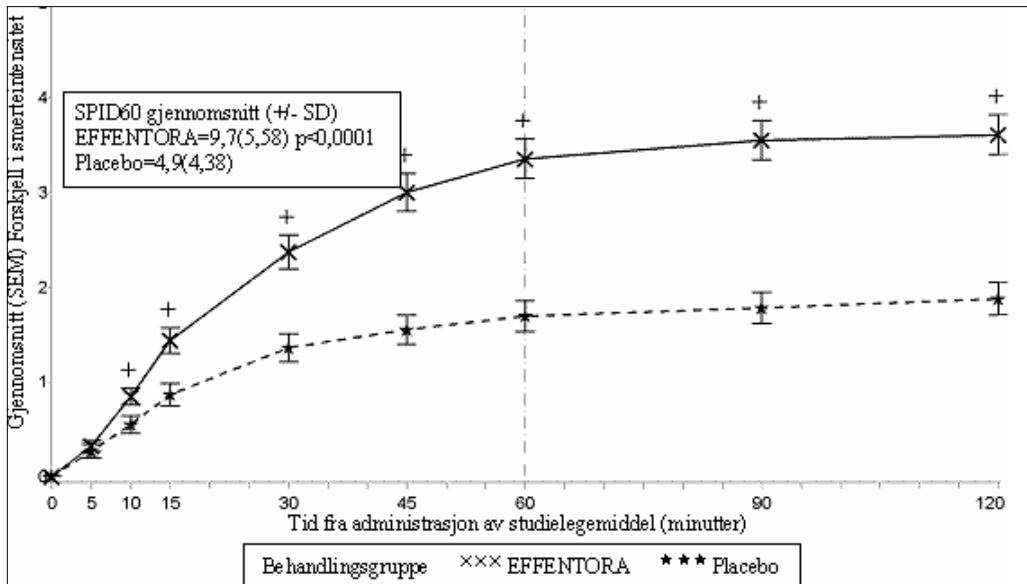
Den kliniske effekten er dokumentert hovedsakelig ved to relativt like hovedstudier, som begge har en dose-titreringsfase og deretter en oppfølgingsdel med individuelt bestemte doser (2). Man inkluderte kreftpasienter som i løpet av siste uken hadde brukt depot-opioider tilsvarende minst 60 mg/døgn morfin eller fentanylplaster 25 μ g/time. Dessuten skulle pasientene ha gjennombruddssmerter i gjennomsnitt 1-4 ganger daglig. Dosetitreringen ble utført som en åpen studie med startdose på 100-200 μ g og deretter trinnvis økning inntil en tilfredsstillende effekt var oppnådd innenfor en maksimaldose på 800 μ g. Deretter ble den individuelt bestemte dosen testet i 10 episoder med gjennombruddssmerter i en randomisert blindet cross-over design med 7 ganger aktiv behandling og 3 ganger placebo. Smertegraden ble målt på en numerisk visuell skala (0-10). Det primære endepunktet i de to studiene var summen av smertereduksjon over henholdsvis 30 min og 60 min (SPID₃₀ og SPID₆₀). Imidlertid var det gjentatte måletidspunkter over henholdsvis 1 time og 2 timer.

Totalt inkluderte de to studiene 248 pasienter. Man lyktes å titrere seg frem til en effektiv dose hos 164 pasienter, hvorav 53 % trengte en dose på 600-800 μ g. Av de 164 pasientene som fortsatte i oppfølgingsstudien med individuelt fastsatte doser, fullførte 143 pasienter.

Den gjennomsnittlige smerteintensiteten straks før tablettinntaket var henholdsvis 6,9 og 6,4 i de to studiene. Ved 10-15 min etter dosering var reduksjonen i smertegrad (PID) statistisk

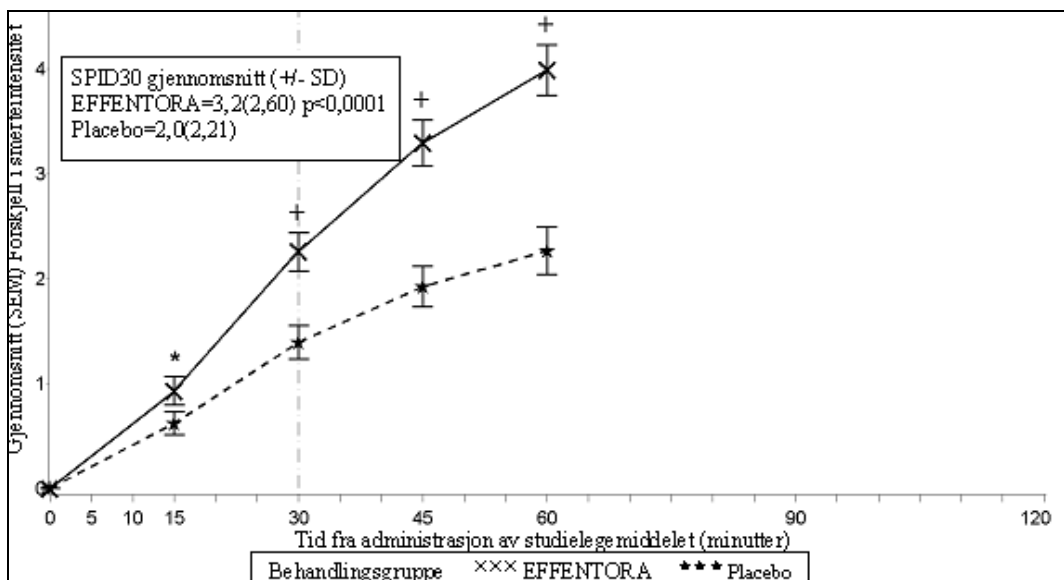
signifikant større for Effentora enn placebo (fig. 1 og 2), imidlertid var den kliniske forskjellen mer tydelig etter 30-60 minutter. Siden varigheten av gjennombruddssmerte er gjennomsnittlig ca. 30 min (med vide variasjoner), vil derfor effekten for de fleste pasienter være størst sent i smerteforløpet eller når den akutte smerteepisoden er over.

Figur 1: Studie 1. Forskjell i smertereduksjon (pain intensity difference = PID) ved hvert måletidspunkt (N=72, gjennomsnitt ±SEM)



SPID₆₀: Summen av smertereduksjon over 60 min

Figur 2: Studie 2: Forskjell i smertereduksjon (pain intensity difference =PID) ved hvert måletidspunkt (N=78, gjennomsnitt ±SEM)



SPID₃₀: Summen av smertereduksjon over 30 min

Sikkerhet og bivirkninger

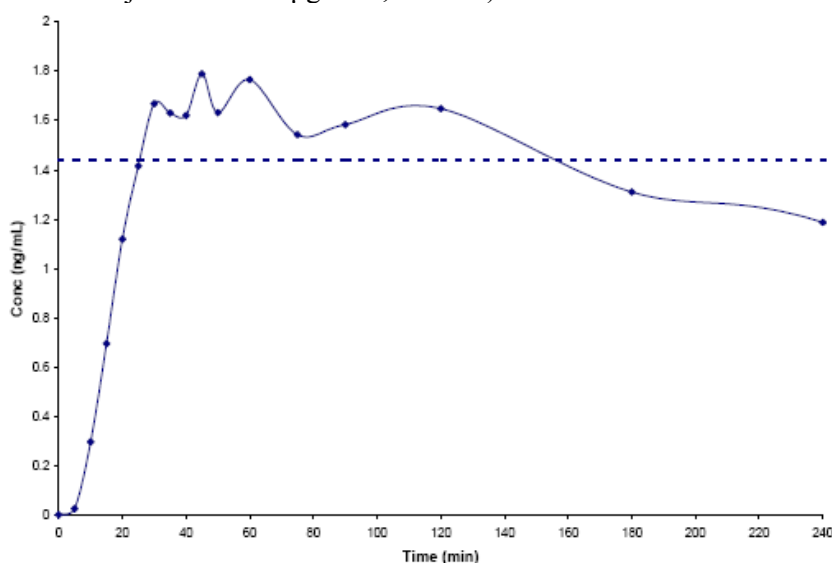
Effentora gir relativt rask systemisk absorpsjon av fentanyl, men absorpsjonen og effekten viser høy intra- og interindividuell variasjon. Hos kreftpasienter som er tilvendt vedlikeholdsbehandling med opioider har (de begrensede) studiene ikke vist alvorlige sikkerhetsproblemer utover forventede bivirkninger med sterke opioider.

I tillegg til de kliniske studiene har vi imidlertid bivirkningsrapporter fra USA hvor Effentora ("Fentora") har vært godkjent siden slutten av 2006. Disse rapportene viser klar risiko for alvorlige bivirkninger, inkludert dødsfall, ved feil bruk av Effentora. Slik feilbruk har vært feildosering eller bruk hos pasienter som ikke har vært tilvendt døgkontinuerlig bruk av sterke opioider. Den relativt raskt innsettende effekten av Effentora tilsier også at legemidlet har et vesentlig misbrukspotensial. Effentora kan være dødelig hvis barn får det i seg, og må derfor oppbevares helt utilgjengelig for barn.

Farmakokinetikk og farmakodynamikk

Brusetabletten gir rask frigjøring av fentanyl som er meget lipofilt og absorberes godt gjennom munnslimhinnen. Det viser seg at omtrent halve dosen absorberes lokalt i munnen og resten svelges. Det er en betydelig first-pass effekt når fentanyl svelges, slik at total biotilgjengelighet blir ca 65 %. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon oppnås (T_{max}) varierer mellom 20-240 minutter, imidlertid vil en høy plasmakonsentrasjon (90 % av maksimal plasmakonsentrasjon) oppnås etter gjennomsnittlig 30 min. Sammenlignet mot Actiq (fentanyl som munnpinne) var mediantiden for T_{max} vesentlig kortere for Effentora (47 min. vs 91 min.). Halveringstiden for fentanyl er ca 20 timer, og dette medfører langvarig høye plasmakonsentrasjoner som forventes å gi effekt utover varigheten av gjennombruddssmerten, og dessuten fare for akkumulering ved gjentatte doseringer (fig 3). Figuren viser dessuten en langvarig platåfase som trolig skyldes en blanding av lokal og gastrointestinal absorpsjon.

Figur 3. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av fentanyl over tid etter en enkeltdose Effentora
(Samledata justert til 100 µg dose, n = 199)



Fentanyl metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. Potensielle interaksjoner med en rekke legemidler kan derfor påvirke plasmanivået vesentlig, som angitt i preparatomtalen (1).

Legemiddelfakta

ATC-kode: Fenylpiperidinderivater N02AB03

Virkestoff: Fentanyl

Legemiddelformer og styrker: Bukkaltabletter 100, 200, 400, 600 og 800 µg

Legemiddelfirma: "Cephalon"

Pris: Firma har ikke søkt om pris. Når legemidlet markedsføres kan pris finnes i

Legemiddelverkets [prisovesikt](#)

Dokumentasjonsgrunnlag

Vurderingen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre i EU.

Litteratur

1. [Preparatomtale og pakningsvedlegg på engelsk for Effentora](#)
2. [European Public Assessment Report](#) (EPAR) for Effentora med [Scientific discussion](#).

Kontaktpersoner:

Marianne Dalhus

Seniorrådgiver, cand.pharm.

marianne.dalhus@legemiddelverket.no

Lars Gramstad

Avd.overlege, dr.med.

lars.gramstad@legemiddelverket.no

Avdeling for legemiddelgodkjenning