

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for fentanyl (depotplastre og injektionsvæske, opløsning – kun nationalt godkendt lægemiddel) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I løbet af den nuværende PSUR-periode var der vigtige sikkerhedsopdateringer af produktinformationen til fentanyl depotplastre vedrørende risikoen for misbrug, afhængighed og abstinenser, herunder en kraftigere advarsel vedrørende opioidmisbrug. Det antages, at fentanyl injektionsvæske, opløsning, (i.v. og i.m.) er beregnet til akut og kortvarig brug. Under hensyntagen til muligheden for fejlagtig anvendelse og misbrug også for fentanylcitrat anmodes indehaverne af markedsføringstilladelseerne til fentanyl injektionsvæske, opløsning, dog også om at indføre en kraftigere advarsel vedrørende opioidmisbrug i produktresuméets pkt. 4.4 og om at ændre indlægssedlen tilsvarende.

Adskillige EØS-sager (de fleste af dem ikke alvorlige) havde indberetninger i form af foretrukne termer vedrørende problemer med produktets vedhæftning og problemer med udstyrets vedhæftning for så vidt angår fentanyl depotplastre. En gennemgang af sager med problemer med plastrets vedhæftning førte til den konklusion, at patienterne skal informeres om, at deres smerter kan forværres pludseligt, hvis deres plaster ikke længere klæber så godt eller er faldet af, og at et nyt plaster i disse tilfælde skal sættes på.

På baggrund af evidensen for fentanyl og opioider som gruppe i den tilgængelige litteratur skal læger og patienter advares om interaktionen mellem fentanyl og gabapentinoider, da samtidig brug af disse hæmmere af centralnervesystemet (CNS) øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død. I produktresuméerne for Lyrica (pregabalin) og Neurontin (gabapentin) i EU er risikoen for respirationsdepression ved samtidig brug af opioider allerede nævnt i pkt. 4.4, og relevant sikkerhedsinformation vedrørende denne additive virkning er også inkluderet i pkt. 4.5. Endvidere er pregabalin og gabapentin inkluderet som anti-epileptika, der kan forårsage CNS-supprimering, i pkt. 4.5 i det hollandske produktresumé for produkter, der indeholder oxycodon (dvs. originale lægemidler), og der advares mod at kombinere dem. En tilsvarende opdatering skal indføres for fentanylprodukter til administration transmukosalt.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelseerne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for fentanyl (depotplastre og injektionsvæske, opløsning – kun nationalt godkendt lægemiddel) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder fentanyl (depotplastre og injektionsvæske, opløsning – kun nationalt godkendt lægemiddel), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelseerne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende fentanyl (depotplastre og injektionsvæske, opløsning – kun nationalt godkendt lægemiddel) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelseerne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

PRAC konkluderede, at produktinformationen for **fentanyl depotplastre** fra alle indehavere af markedsføringstilladelser skal ændres som følger:

- Opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet for at tilføje den additive virkning ved gabapentinoide på CNS-supprimering. Indlægssedlen skal opdateres tilsvarende.
- Opdatering af punkt 3 i indlægssedlen for at tilføje oplysninger om manglende virkning, hvis plastrer falder af.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for **fentanyl injektionsvæske, opløsning** fra alle indehavere af markedsføringstilladelser skal ændres som følger:

- Opdatering af pkt. 4.4 i produktresuméet for at tilføje en præcis advarsel om opioidmisbrug. Indlægssedlen skal opdateres tilsvarende.
- Opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet for at tilføje den additive virkning ved gabapentinoide på CNS-supprimering. Indlægssedlen skal opdateres tilsvarende.

Følgende ændringer i produktinformationen vedrørende lægemidler, der indeholder det aktive stof fentanyl, anbefales (**ny tekst med understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning):

Produktresumé

Anmodning om ændring i produktresuméet for **fentanyl depotplastre**:

Pkt. 4.5

Centralt virkende lægemidler/hæmmere af centralnervesystemet (CNS), inklusive alkohol og CNS dæmpende euforiserende lægemidler

Samtidig anvendelse af <produkt> med andre CNS-supprimerende stoffer (herunder benzodiazepiner og andre sedativa/hypnotika, opioider, midler til generel anæstesi, phenothiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer, alkohol og CNS dæmpende euforiserende lægemidler), ~~og~~ skeletmuskel-relaksantia **og gabapentinoide (gabapentin og pregabalin)** kan føre til respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død.

Anmodning om ændring i produktresuméet for **fentanyl injektionsvæske, opløsning**:

- Pkt. 4.4

Medicinafhængighed og potentiale for misbrug

Tolerans og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Der kan udvikles tolerans samt fysisk og psykisk afhængighed ved gentagen brug af opioider. ~~Risikoen er højere hos patienter med tidligere stofmisbrug (herunder lægemiddel- eller alkoholmisbrug eller addiktion).~~

Gentagen brug af opioider kan føre til opioidmisbrug. Misbrug eller forsætlig fejlagtig anvendelse af opioider kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug er højere hos patienter med tidligere stofmisbrug (personligt eller hos forældre

eller søskende) i anamnesen (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med andre psykiske lidelser (personligt) i anamnesen (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

- Pkt. 4.5

Indehavere af markedsføringstilladelser skal tilføje **gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)** i den eksisterende advarsel om lægemidler, der kan forstærke respirationsdepressionen fra opioider i afsnittet om interaktioner, f.eks.:

”Lægemidler som barbiturater, benzodiazepiner eller lignende lægemidler, neuroleptika, midler til generel anæstesi, **gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)** og andre ikke-selektive CNS-supprimerende stoffer, (f.eks. alkohol) kan forstærke respirationsdepressionen fra opioider.”

Indlægsseddel

Anmodning om ændring i indlægssedlen fentanyl depotplastre:

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge <produkt>

Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- Andre smertestillende lægemidler, som f.eks. andre smertestillende opioid-holdige lægemidler (som f.eks. buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin) **og visse smertestillende midler mod nervesmerter (gabapentin og pregabalin)**
- Punkt 3. Sådan skal du bruge <produkt>

Hvis smerterne bliver værre

- **Hvis smerterne pludseligt bliver værre, efter at du har sat det sidste plaster på, skal du kontrollere dit plaster. Hvis det ikke længere klæber godt eller er faldet af, skal du skifte plastret (se også afsnittet Hvis et plaster falder af)**
- Hvis smerterne bliver værre **over tid**, mens du bruger disse plastre, kan lægen forsøge med et plaster med en højere styrke eller give dig yderligere smertestillende midler (eller begge dele)
- Hvis det ikke hjælper at øge styrken af plastret, kan lægen beslutte, at du skal holde op med at bruge plastrene

Anmodning om ændring i indlægsseddel produkter med fentanyl injektionsvæske, opløsning:

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [produkter med fentanyl injektionsvæske, opløsning]

Advarsler og forsigtighedsregler

Fjern denne advarsel (eller lignende advarsel), hvis den er til stede:

~~Fortæl din læge, hvis du nogensinde har misbrugt eller været afhængig af opioider, alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer.~~

Fjern denne advarsel (eller lignende advarsel), hvis den er til stede: ~~Gentagen anvendelse af produktet kan bevirke, at lægemidlet bliver mindre effektivt (du bliver vant til det), eller at du bliver afhængig af det.~~

Fortæl det til din læge, før du bruger [produkt med fentanyl injektionsvæske, opløsning], hvis: [...]

- Hvis du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("addiktion")

- Hvis du er ryger

- Hvis du nogensinde har haft problemer med dit humør (depression, angst eller personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre mentale lidelser.

[...]

Gentagen lang tids brug af smertestillende opioid-holdige lægemidler kan bevirke, at lægemidlet bliver mindre effektivt (du bliver vant til det). Dette kan også føre til afhængighed og misbrug, som kan resultere i livstruende overdosering. Hvis du er bekymret for, om du kan blive afhængig af [produkt, der indeholder fentanyl], er det vigtigt, at du taler med din læge.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- Visse smertestillende midler mod nervesmerter (gabapentin og pregabalin)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde december 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	31/01/2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	31/03/2022