

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Fentanyl (transdermales Pflaster, Injektionslösung – nur national zugelassene Arzneimittel) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Im aktuellen PSUR-Zeitraum wurden wichtige Sicherheitsaktualisierungen der Produktinformationen (PI) für Fentanyl-haltige transdermale Pflaster in Bezug auf das Risiko des Missbrauchs, der Abhängigkeit und des Entzugs vorgenommen, einschließlich eines verschärften Warnhinweises zu einer Störung durch Opioidkonsum (OUD, Opioid Use Disorder). Es wird davon ausgegangen, dass Fentanyl-haltige Injektionslösungen (i.v. und i.m.) für die akute und kurzzeitige Anwendung bestimmt sind. Angesichts des Missbrauchspotenzials auch von Fentanylcitrat werden die Zulassungsinhaber von Fentanyl-haltigen Injektionslösungen jedoch auch aufgefordert, in Abschnitt 4.4 der Fachinformation einen verschärften Warnhinweis zu OUD aufzunehmen, und die Gebrauchsinformation entsprechend zu ändern.

Bei zahlreichen (meist nicht schwerwiegenden) Fällen im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) wurde zu transdermalen Pflastern über ein Problem mit der Haftfähigkeit des Arzneimittels bzw. Medizinprodukts (bevorzugte Termini) berichtet. Eine Prüfung der Fälle mit Problemen mit der Haftfähigkeit von Pflastern führte zu der Schlussfolgerung, dass die Patienten darüber informiert werden müssen, dass sich ihre Schmerzen plötzlich verschlimmern können, wenn das Pflaster nicht mehr gut haftet oder abgefallen ist, und dass das Pflaster in einem solchen Fall ausgetauscht werden muss.

Auf der Grundlage der in der Literatur verfügbaren Erkenntnisse über Fentanyl und Opioide als Klasse sind Ärzte und Patienten vor den Wechselwirkungen zwischen Fentanyl und Gabapentinoiden zu warnen, da die gleichzeitige Anwendung dieser das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfenden Arzneimittel das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod erhöht. In den EU-Fachinformationen für Lyrica (Pregabalin) und Neurontin (Gabapentin) wird das Risiko für eine Atemdepression bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden bereits in Abschnitt 4.4 genannt, und auch in Abschnitt 4.5 finden sich entsprechende Angaben zur Sicherheit in Bezug auf diese additive Wirkung. Auch in der niederländischen Fachinformation, Abschnitt 4.5, von oxycodonhaltigen Arzneimitteln (d. h. innovativen Arzneimitteln) werden Pregabalin und Gabapentin als Antiepileptika aufgeführt, die eine ZNS-Depression verursachen können, und es wird vor ihrer gleichzeitigen Anwendung gewarnt. Eine ähnliche Aktualisierung muss für Fentanyl-haltige Arzneimittel, die über die Schleimhäute angewendet werden (transmukosaler Verabreichungsweg), vorgenommen werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Fentanyl (transdermales Pflaster, Injektionslösung – nur national zugelassene Arzneimittel) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fentanyl (transdermales Pflaster, Injektionslösung – nur national zugelassene Arzneimittel) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Fentanyl (transdermales Pflaster, Injektionslösung – nur national zugelassene Arzneimittel) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für **Fentanyl-haltige transdermale Pflaster** von allen Zulassungsinhabern wie folgt geändert werden muss:

-Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Fachinformation, um die additive Wirkung von Gabapentinoiden in Hinblick auf eine ZNS-Depression hinzuzufügen. Die Gebrauchsinformation ist entsprechend zu aktualisieren.

-Aktualisierung von Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation, um Informationen über eine fehlende Wirksamkeit hinzuzufügen, wenn das Pflaster abfällt.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für **Fentanyl-haltige Injektionslösungen** von allen Zulassungsinhabern wie folgt geändert werden muss:

-Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Fachinformation, um einen aussagekräftigen Warnhinweis zu einer Opioidgebrauchsstörung hinzuzufügen. Die Gebrauchsinformation ist entsprechend zu aktualisieren.

-Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Fachinformation, um die additive Wirkung von Gabapentinoiden in Hinblick auf eine ZNS-Depression hinzuzufügen. Die Gebrauchsinformation ist entsprechend zu aktualisieren.

Es werden folgende Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fentanyl empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Geforderte Änderung der Fachinformation von **Fentanyl-haltigen transdermalen Pflastern**:

Abschnitt 4.5

Zentral wirkende Arzneimittel/Zentralnervensystem (ZNS)-Depressiva, einschließlich Alkohol und ZNS-depressive Betäubungsmittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von < X bzw. Name des Fentanyl-haltigen transdermalen Pflasters > mit anderen ZNS-Depressiva (einschließlich Benzodiazepinen und anderen Sedativa/Hypnotika, Opioiden, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika, Alkohol und ZNS-depressiven Betäubungsmitteln), ~~und~~ Muskelrelaxanzien **und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin)** kann es zu Atemdepression, Hypotonie, tiefer Sedierung, Koma oder zum Tod kommen.

Geforderte Änderung der Fachinformation von **Fentanyl-haltigen Injektionslösungen**:

- Abschnitt 4.4

Abhängigkeit und Missbrauchspotenzial

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, physische Abhängigkeit und psychische Abhängigkeit entwickeln. ~~Das Risiko ist erhöht bei Patienten mit einer individuellen Anamnese von Drogenmissbrauch (einschließlich Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder- abhängigkeit).~~

Die wiederholte Anwendung von X kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von X kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

- Abschnitt 4.5

Zulassungsinhaber müssen den bestehenden Warnhinweis zu Arzneimitteln, die eine Atemdepression durch Opioide verstärken können, im Abschnitt über Wechselwirkungen um **Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin)** ergänzen, z. B:

„Arzneimittel wie Barbiturate, Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika, **Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin)** und andere nicht-selektive ZNS-Depressiva (z. B. Alkohol) können die Atemdepression durch Opioide verstärken.“

Packungsbeilage

Geforderte Änderung der Gebrauchsinformation von Fentanyl-haltigen transdermalen Pflastern:

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von < X bzw. Name des Fentanyl-haltigen **transdermalen Pflasters**> beachten?

Anwendung von <X bzw. Name des Fentanyl-haltigen **transdermalen Pflasters**> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker insbesondere mit, wenn Sie folgendes <einnehmen> <anwenden>:

- Andere Schmerzmittel, wie andere Opioid-Schmerzmittel (wie Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin) **und einige Schmerzmittel gegen Nervenschmerzen (Gabapentin und Pregabalin).**
- Abschnitt 3 Wie ist < X bzw. Name des Fentanyl-haltigen **transdermalen Pflasters**> anzuwenden?

Wenn sich Ihre Schmerzen verschlimmern

- **Wenn Ihre Schmerzen nach dem Aufkleben des letzten Pflasters plötzlich stärker werden, müssen Sie das Pflaster überprüfen. Wenn es nicht mehr gut klebt oder abgefallen ist, sollten Sie das Pflaster ersetzen (siehe auch Abschnitt Wenn sich ein Pflaster ablöst).**
- Wenn Ihre Schmerzen **mit der Zeit** stärker werden, während Sie diese Pflaster anwenden, kann Ihr Arzt eine höhere Pflasterstärke ausprobieren oder Ihnen zusätzliche Schmerzmittel verordnen (oder beides).
- Wenn eine Erhöhung der Wirkstärke des Pflasters nicht hilft, kann Ihr Arzt entscheiden, die Anwendung der Pflaster abubrechen.

Geforderte Änderung der Gebrauchsinformation von Fentanyl-haltigen **Injektionslösungen**:

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [X bzw. Name der Fentanyl-haltigen **Injektionslösung**] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Entfernen Sie – sofern vorhanden – diesen Warnhinweis (oder einen ähnlichen Warnhinweis):

~~Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen jemals ein Missbrauch/eine Abhängigkeit von Opioiden, Alkohol, verschreibungspflichtigen Arzneimitteln oder illegaler Drogen vorlag.~~

Entfernen Sie – sofern vorhanden – diesen Warnhinweis (oder einen ähnlichen Warnhinweis): ~~Die wiederholte Anwendung des Arzneimittels kann dazu führen, dass die Wirksamkeit des Arzneimittels nachlässt (Sie gewöhnen sich daran) oder dass Sie von ihm abhängig werden.~~

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie [X bzw. Name der Fentanyl-haltigen **Injektionslösung**] anwenden, wenn:

[...]

- **Sie selbst oder ein Mitglied Ihrer Familie jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).**
- **Sie Raucher sind.**
- **Sie jemals psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen einer anderen psychischen Erkrankung von einem Psychiater behandelt wurden.**

[...]

Die wiederholte Langzeitanwendung von Opioid-Schmerzmitteln kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (Sie gewöhnen sich daran). Sie kann auch zu Abhängigkeit und Missbrauch führen, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung kommen kann. . Wenn Sie befürchten, dass Sie von [X bzw. Name der Fentanyl-haltigen Injektionslösung] abhängig werden könnten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt.

Anwendung von [X bzw. Name der Fentanyl-haltigen **Injektionslösung**] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker insbesondere mit, wenn Sie Folgendes <einnehmen> <anwenden>:

- **Einige Schmerzmittel gegen Nervenschmerzen (Gabapentin und Pregabalin).**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	31. Januar 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	31. März 2022