

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir fentanyl (forðaplástrar, stungulyf, lausn – aðeins lyf með landsmarkaðsleyfi) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Á yfirstandandi PSUR tímabili hafa verið gerðar mikilvægar öryggisuppfærslur á lyfjaupplýsingum fyrir fentanyl forðaplástra varðandi hættu á misnotkun, ávanabindingu og fráhvörfum, m.a. ítarlegri varnaðarorð um ópíóíðafíkn (opioid use disorder). Fentanyl stungulyf, lausn (i.v. og i.m.) er ætlað til bráða- og skammtímanotkunar. Samt sem áður, með tilliti til þess að hættan á rangri notkun og misnotkun er líka til staðar fyrir fentanylsítrat, skulu markaðsleyfishafar fentanyl stungulyfs, lausnar einnig setja inn ítarlegri varnaðarorð um ópíóíðafíkn í kafla 4.4 í SmPC og uppfæra fylgiseðilinn til samræmis.

Tilkynnt voru fjölmörg tilfelli vegna fentanyl forðaplásturs hjá sjúklingum innan EES (flest þeirra ekki alvarleg) um viðloðunarvandamál lyfsins og viðloðunarvandamál vörunnar. Rýni á tilfellum um viðloðunarvandamál plástursins leiddi til þeirrar ályktunar að upplýsa skyldi sjúklinga um að verkurinn geti skyndilega versnað ef plásturinn helst ekki lengur vel á eða ef hann hefur dottið af og að í slíkum tilvikum skuli skipta um plástur.

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr birtum gögnum um fentanyl og ópíóíða sem lyfjaflokk, skal vara lækna og sjúklinga við milliverkun fentanyls og gabapentin-lyfja (gabapentínoids) vegna þess að samhliðanotkun þessara lyfja sem bæla miðtaugakerfið eykur hættuna á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða. Í evrópska SmPC fyrir Lyrica (pregabalin) og Neurontin (gabapentin) er nú þegar greint frá hættunni á öndunarbælingu við samhliðanotkun með ópíóíðum í kafla 4.4 og einnig eru viðeigandi öryggisupplýsingar um þessi samverkandi áhrif í kafla 4.5. Í hollensku SmPC í kafla 4.5 fyrir lyf sem innihalda oxykódon (þ.e. frumlyf) eru pregabalin og gabapentin auk þess talin upp sem flogaveikilyf sem geta valdið bælingu á miðtaugakerfinu og er varað við samsetningu þeirra. Gera skal svipaða uppfærslu fyrir fentanyl lyf sem eru gefin um slímhúð.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir fentanyl (forðaplástrar, stungulyf, lausn – aðeins lyf með landsmarkaðsleyfi) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda fentanyl (forðaplástrar, stungulyf, lausn – aðeins lyf með landsmarkaðsleyfi), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda fentanyl (forðaplástrar, stungulyf, lausn – aðeins lyf með landsmarkaðsleyfi) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum** (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

### **Samantekt á eiginleikum lyfs**

PRAC ályktaði að lyfjaupplýsingarnar fyrir **fentanyl forðaplástra** frá öllum markaðsleyfishöfum skuli vera uppfærðar á eftirfarandi hátt:

- Uppfæra kafla 4.5 í SmPC með upplýsingum um samverkandi áhrif gabapentin-lyfja (gabapentinoids) og lyfja sem bæla miðtaugakerfið. Uppfæra skal fylgiseðilinn til samræmis.
- Uppfæra kafla 3 í PIL með upplýsingum um verkunarleysi ef plásturinn dettur af.

PRAC ályktaði að lyfjaupplýsingarnar fyrir **fentanyl stungulyf, lausn** frá öllum markaðsleyfishöfum skuli vera uppfærðar á eftirfarandi hátt:

- Uppfæra kafla 4.4 í SmPC með hnitmiðuðum varnaðarorðum um óþíóíðafíkn (opioid use disorder). Uppfæra skal fylgiseðilinn til samræmis.
- Uppfæra kafla 4.5 í SmPC með upplýsingum um samverkandi áhrif gabapentin-lyfja (gabapentinoids) og lyfja sem bæla miðtaugakerfið. Uppfæra skal fylgiseðilinn til samræmis.

Ráðlagt er að gera eftirfarandi breytingar í lyfjaupplýsingunum fyrir lyf sem innihalda virka efnið fentanyl (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~):

### **Samantekt á eiginleikum lyfs**

Breytingar í SmPC fyrir **fentanyl forðaplástra**:

#### Kafla 4.5

*Lyf sem verka á miðtaugakerfið/lyf sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, þ.m.t. áfengi og sterk verkjalyf sem bæla miðtaugakerfið*

Samhliðanotkun < lyf > og annarra lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið (þ.m.t. benzodíazepín og önnur slævandi lyf/svefnlyf, óþíóíðar, svæfingalyf, fenothiazín, róandi lyf, andhistamín með slævandi verkun, áfengi og sterk verkjalyf sem bæla miðtaugakerfið), **og** vöðvaslakandi lyfja **og gabapentin-lyfja (gabapentin og pregabalin)** getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, verulegum slævandi áhrifum, dái eða dauða.

Breytingar í SmPC fyrir **fentanyl stungulyf, lausn**:

- Kafla 4.4

*Lyfjafíkn og hugsanleg misnotkun*

#### **Þol og óþíóíðafíkn (misnotkun og ávanabinding)**

Við endurtekna notkun óþíóíða getur þol komið fram og sjúklingur orðið líkamlega og andlega háður lyfinu. Aukin hættu er hjá sjúklingum með sögu um misnotkun efna (þ. á m. lyfja eða áfengismisnotkun eða fíkn).

**Endurtekin notkun óþíóíða getur leitt til óþíóíðafíknar (opioid use disorder). Misnotkun eða vísitandi röng notkun óþíóíða getur valdið ofskömmtun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér óþíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þ.m.t. áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir).**

- Kafla 4.5

Markaðsleyfishafar skulu bæta **gabapentin-lyfjum (gabapentini og pregabalini)** við í varnaðarorð sem eru nú þegar til staðar fyrir lyf sem geta aukið öndunarbælandi áhrif ópíóíða í milliverkanakaflanum t.d.:

„Lyf eins og barbiturlyf, benzodiazepin eða skyld lyf, geðrofslyf, svæfingalyf, **gabapentin-lyf (gabapentin og pregabalin)** og önnur efni sem hafa ósértæk bælandi áhrif á miðtaugakerfið (t.d. alkóhól) geta aukið öndunarbælandi verkun ópíóíða.“

## Fylgiseðill

Breytingar í PIL fyrir fentanyl forðaplástra:

- Kafli 2. Áður en byrjað er að nota < lyf >

Láttu lækinn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú notar:

- Önnur verkjalyf, t.d. ópíóíð verkjalyf (t.d. buprenorphin, nalbuphin eða pentazocin) **og sum verkjalyf við taugaverkjum (gabapentin og pregabalin)**.
- Kafli 3. Hvernig nota á < lyf >

Ef verkirnir versna

- **Ef verkurinn verður skyndilega verri eftir að þú hefur komið plástri fyrir skaltu skoða plásturinn. Ef hann helst ekki lengur vel á eða hefur dottið af skaltu skipta um plástur (sjá einnig kaflann „Ef plástur dettur af“)**
- Ef verkirnir versna **með tímanum** meðan á notkun plástranna stendur getur lækinn reynt plástur með meiri styrkleika eða gefið viðbótarverkjalyf (eða hvort tveggja)
- Ef plástur í meiri styrkleika hjálpar ekki getur lækinn ákveðið að hætta notkun plástranna

Breytingar í PIL fyrir fentanyl stungulyf, lausn:

- Kafli 2. Áður en byrjað er að nota [fentanyl stungulyf, lausn]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fjarlægðu þessi varnaðarorð (eða svipuð varnaðarorð) ef þau eru til staðar:

~~Segðu læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma misnotað eða verið háð/háður ópíóíðum, áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða ólöglegum efnum.~~

Fjarlægðu þessi varnaðarorð (eða svipuð varnaðarorð) ef þau eru til staðar:

~~Endurtekin notkun lyfsins getur orðið til þess að áhrif þess minnki (þú venst lyfinu) eða þú verðir háð/háður því.~~

Leitið ráða hjá læknum áður en [fentanyl stungulyf, lausn] er notað ef:

[...]

- **Þú eða einhver í fjölskyldunni hefur misnotað eða verið háð/háður áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða fíkniefnum (haldin/n fíkn).**
- **Þú reykir.**
- **Þú hefur einhvern tíman verið með vandamál í sambandi við geðslag (þunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða hefur verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma.**

[...]

**Endurtekin langtímanotkun ópíóíð verkjalyfja getur orðið til þess að lyfið verður minna virkt (þú myndar þol). Það getur einnig leitt til ávanabindingar og misnotkunar sem getur valdið lífshættulegri ofskömmun. Ef þú hefur áhyggjur af því að verða háð/háður [fentanyl-lyf] er mikilvægt að þú ráðfærir þig við lækinn.**

Láttu lækinn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú notar:

- **Einhver verkjalyf við taugaverkjum (gabapentin og pregabalin)**.

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur desember 2021
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	31. janúar 2022
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	31. mars 2022