

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Með hliðsjón af matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir fentanýl (forðaplástrar, stungulyf, lausn – aðeins lyf með landsmarkaðsleyfi) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Varðandi fentanýl forðaplástra hefur verið minnkandi viðleitni til að tilkynna um misnotkun/ranga notkun og ávanabindingu á síðustu sjö árum innan EES. Á yfirstandandi PSUR-tímabili jókst tilkynningarlutfall EES-tilvika ekki frekar, en minnkaði heldur ekki samanborið við fyrra 1 árs tímabil. Til að geta minnkað þessa þróun tilkynningahlutfalls er talin þörf á nýjum aðgerðum til að minnka áhættu með það að markmiði að auka frekari vitund og viðurkenningu á hættunni á ópíóíðafíkn (e. opioid use disorder - OUD). Vegna hættu á notkun og inntöku fyrir slysi er þörf á uppfærslu á lyfjaupplýsingunum. Tilkynnt var um 10 viðeigandi tilfelli hjá börnum með banvænum afleiðingum á síðustu 5 árum. Hins vegar verður útsetning/ofskömmun fyrir slysi ekki eingöngu hjá börnum, heldur einnig hjá fullorðnum. Einnig hefur verið tilkynnt um banvæn tilfelli vegna útsetningar fyrir slysi hjá fullorðnum. Til dæmis geta aldrið einnig verið í sérstakri hættu. Þess vegna mælir PRAC með varnaðarorðum á ytri umbúðum (og innri umbúðum) varðandi notkun og inntöku fyrir slysi.

Varðandi ráðleggingar til þeirra sem ávísa lyfinu (samantekt á eiginleikum lyfs kaflar 4.2, 4.4) í lækningastarfseminni er samstaða um nauðsyn þess að sett séu meðferðarmarkmið og áætlun um meðferðarrof sem og að fræða sjúklinginn um áhættu og einkenni ópíóíðafíknar fyrir og meðan á meðferð stendur (Hauser o.fl. 2021, Dowell o.fl. 2016). Nauðsynlegt er að endurmeta stöðuna reglulega meðan á ópíóíðameðferð stendur með hliðsjón af hugsanlegum breytingum á jafnvægi milli ávinnings/áhætta með tímanum fyrir hvern sjúkling. Til að vekja sjúklinga og umönnunaraðila enn frekar til vitundar hefur fylgiseðillinn verið uppfærður með upplýsingum um einkenni ópíóíðafíknar sem byggjast á DSM-5 viðmiðum við greiningu á vímuefnaröskun. Lagt er til að uppfæra kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs til að færa þennan kafla til samræmis við uppfærðar öryggisupplýsingar í kafla 4.4. Þrátt fyrir að ávanabinding og þol sé þegar lýst fyrir neðan töfluna yfir aukaverkanir í kafla 4.8, eiga þessi hugtök einnig að vera með í töflunni sjálfri með tíðninni „tíðni ekki þekkt“. Uppfæra skal fylgiseðilinn til samræmis.

Allir markaðsleyfishafar fentanýl forðaplástra eiga að uppfæra kafla 4.2, 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs, og tengda kafla í fylgiseðli til að lágmarka enn frekar hættuna á ópíóíðafíkn. Ef það hefur ekki enn verið gert eiga markaðsleyfishafar að bæta við upplýsingum um örugg og trygg geymsluskilyrði í lyfjaupplýsingar fyrir fentanýl forðaplástra í samræmi við lyfjaupplýsingar fyrir Durogesic.

Heildarsönnunargögn (þar sem eru að minnsta kosti tvö tilvik með réttmætu, hugsanlegu orsakasambandi við ofskömmun fentanýls) eru nægjanleg til að styðja samband milli innlyksuheilabólgu af völdum eitrunar og ofskömmun fentanýls. Bent hefur verið á hugsanlega undirliggjandi verkun en það þarf að skýra nánar. Fyrir öll lyf sem falla undir þessa PSUSA skýrslu, mælir PRAC með breytingu á samantekt á eiginleikum lyfs kafla 4.9. Uppfæra skal fylgiseðilinn til samræmis.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir fentanýl (forðaplástrar, stungulyf, lausn – aðeins lyf með landsmarkaðsleyfi) telur CMDh að jafnvægi milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem

innihalda fentanýl (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 fentanýl (forðaplástrar, stungulyf, lausn – aðeins lyf með landsmarkaðsleyfi) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins og 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)

Fentanýl forðaplástrar (allir markaðsleyfishafar):

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.2

Eftirfarandi orðalag um meðferðartíma og markmið skal bæta við. Sem leiðbeiningar fyrir Durogesic fylgiseðilinn og samræmdan fylgiseðil fyrir aðra fentanýl forðaplástra, skal setja þetta orðalag á undan núverandi orðalagi þegar meðferð er hætt:

Meðferðarlengd og markmið

Áður en meðferð með <fentanýl forðaplástri> er hafin skal ákveða í samráði við sjúklinginn um meðferðaráætlun, þar á meðal meðferðarlengd og meðferðarmarkmið og áætlun um lok meðferðar, í samræmi við verkjastjórnunarleiðbeiningar. Meðan á meðferð stendur skal vera reglulegt samband milli læknisins og sjúklings til að meta þörf á áframhaldandi meðferð og til að meta hvenær hætta eigi meðferð og aðlaga skammta, ef þörf krefur. Ef ekki er hægt að ná fullnægjandi stjórn á verkjum skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi, þolmyndun og framvindu undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4).

Að hætta að nota <fentanýl forðaplástur>

<.....>

- Kafli 4.4

Ef það hefur ekki þegar verið innleitt skaltu bæta við eftirfarandi orðalagi varðandi geymsluskilyrði:

Vegna hættunnar, þ.m.t. banvænum afleiðingum, sem tengist inntöku fyrir slysi, rangri notkun og misnotkun, verður að ráðleggja sjúklingum og umönnunaraðilum þeirra að geyma <fentanýl forðaplástur> á öruggum og tryggum stað, sem aðrir hafa ekki aðgang að.

Áhrif langtímameðferðar og þolmyndun

Hjá öllum sjúklingum getur þol fyrir verkjastillandi áhrifum, ofursársaukanæmi, líkamleg fíkn og sálræn fíkn komið fram við endurtekna gjöf ópíóíða, en takmarkað þol er myndað fyrir sumum aukaverkunum eins og hægðatregðu af völdum ópíóíða. Greint hefur verið frá skertri verkjastillingu samfelldrar ópíóíðameðferðar til lengri tíma sérstaklega hjá sjúklingum með langvarandi verki sem ekki eru af völdum krabbameins. **Meðan á meðferð stendur skal vera reglulegt samband milli læknisins og sjúklings til að meta þörf á áframhaldandi meðferð (sjá kafla 4.2).** Mælt er með því að endurmeta réttmæti áframhaldandi notkunar DUROGESIC reglulega á þeim tíma sem lyfseðils endurnýjast hjá sjúklingum. Þegar ákveðið er að það sé enginn ávinningur af áframhaldandi meðferð skal minnka skammta smám saman til að komast hjá fráhrarfseinkennum.

Ekki hætta skyndilega notkun <fentanýl forðaplásturs> hjá sjúklingi sem er líkamlega háður ópíóíðum. Lyfjafráhrarfsheilkenni getur komið fram þegar meðferð er hætt skyndilega eða skammtur minnkaður of hratt.

Greint hefur verið frá því að þegar meðferð með <fentanýl forðaplástri> er tröppuð hratt niður hjá sjúklingi sem er líkamlega háður ópíóíðum getur það leitt til alvarlegra fráhrarfseinkenna og vanmeðhöndlaðra verkja (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8). Þegar sjúklingur þarfnast ekki lengur frekari meðferðar er ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að lágmarka fráhrarfseinkenni. Niðurtröppun úr stórum skammti getur tekið vikur upp í mánuði.

Fráhvarfsheilkenni ópíóíðlyfja einkennist af sumum eða öllu af eftirfarandi: eirðarleysi, táramyndun, nefrennsli, geispa, svitamyndun, kuldahrolli, vöðvaverkjum, ljósopsminnkun og hjartsláttarónotum. Önnur einkenni geta einnig komið fram, þar á meðal pirringur, æsingur, kvíði, ofhreyfni, skjálfti, máttleysi, svefnleysi, lystarleysi, kvíðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, hækkaður blóðþrýstingur, aukinn öndunarhraði eða hjartsláttur.

Ópíóíðafíkn (misnotkun og ávanabinding)

Endurtekin notkun <Vöruheiti> getur leitt til ópíóíðafíknar. **Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á að ópíóíðafíkn þróist.** Misnotkun eða vísitandi röng notkun DUROGESIC getur valdið ofskömmtum og/eða dauða. Hættan á að þróa með sér ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða hjá sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð með <fentanýl forðaplástri> er hafin og meðan á meðferð stendur, skal ná samkomulagi við sjúklinginn um meðferðarmarkmið og áætlun um lok meðferðar (sjá kafla 4.2). Fyrir og meðan á meðferð stendur skal einnig upplýsa sjúklinginn um hættuna á ópíóíðafíkn og einkenni. Ef þessi einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækinn.

Fylgjast skal með sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með ópíóíðlyfjum með tilliti til teikna um ópíóíðafíkn, svo sem ásækni í lyf (t.d. að biðja of snemma um lyfjaendurnýjun), sérstaklega hjá sjúklingum í aukinni hættu. Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðafíknar, ef hætta á meðferð með ópíóíðlyfjum (sjá kafla 4.4).

• Kafla 4.8

Lyfjaból og **ávanabinding** á að vera með í samantektartöflunni yfir aukaverkanir. Þessi hugtök eiga að vera sett í líffæraflokkinn almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað og líffæraflokkinn geðræn vandamál, í þessari röð með tíðninni „tíðni ekki þekkt“.

Breyta skal lýsingunni á þessum aukaverkunum undir töflunni sem hér segir:

Þol, líkamleg fíkn og sálræn fíkn geta komið fram við endurtekna notkun DUROGESIC (sjá kafla 4.4).

Þol

Við endurtekna notkun getur myndast þol.

Lyfjaávani

Endurtekin notkun <fentanýl forðaplásturs> getur leitt til lyfjaávana, jafnvel við meðferðarskammta. Hættan á lyfjaávana getur verið mismunandi eftir einstökum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

• Kafla 4.9

Einkenni og teikn

<....>

Einkenni ofskömmtnar fentanýls eru framlenging á lyfjafræðilegum áhrifum þess, þau alvarlegustu eru öndunarbæling. **Innlyksuheilabólga af völdum eitrunar hefur einnig komið fram við ofskömmtnun fentanýls.**

Fylgiseðill

- Fylgiseðill kafla 2. Áður en byrjað er að nota <fentanýl forðaplástur>

Eftirfarandi orðalag skal bæta við varnaðarorðin (innan kassans) (ef það hefur ekki þegar verið gert):

Varnaðarorð og varúðarreglur

- **Geymið lyfið á öruggum og tryggum stað þar sem aðrir hafa ekki aðgang að því - sjá kafla 5 fyrir frekari upplýsingar.**

Fjarlægja skal eftirfarandi orðalag sem fyrir er (ef það er til staðar):

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar lyfið ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig - lækinn gæti þurft að athuga þig betur ef:

- (...)
- ~~þú eða einhver í fjölskyldu þinni hefur einhvern tíma misnotað eða verið háð(ur) áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða fíkniefnum („fíkn“).~~
- ~~þú er reykir.~~
- ~~þú hefur einhvern tíma átt í vandræðum með skap þitt (þunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða hefur verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma.~~

(...)

Fjarlægja skal núverandi orðalag (ef það er til staðar):

Aukaverkanir og fentanýl forðaplástur

Endurtekin, langvarandi notkun plástra getur gert lyfið óvirkt (þú venst því eða þú gætir orðið næmari fyrir sársauka), eða þú gætir orðið háð(ur) því. Ef þú stækkar skammtinn af plástrunum þínum getur það hjálpað til við að draga enn frekar úr sársauka þínum um stund, en það getur líka verið skaðlegt. Ef þú tekur eftir því að lyfið verður minna virkt skaltu ræða við lækinn. Læknirinn mun ákveða hvort þetta sé fyrir þig að auka skammtinn eða minnka smám saman notkun DUROGESIC. Einnig ef þú hefur áhyggjur af því að þú gætir orðið háð(ur) getur þú ráðfært þig við lækinn þinn um þetta.

Bæta skal við nýju orðalagi sem tengist þoli, óþolþæfni og ofskömmtnun fyrir slysni eins og lýst er hér að neðan (hluti af núverandi orðalagi á að haldast). Þessi nýju varnaðarorð tengd þoli og óþolþæfni eiga að koma fram í kafla 2 í fylgiseðli og eiga að vera á undan málsgreininni um „Fráhrarfseinkenni þegar hætt er að nota <fentanýl forðaplástur>“ ef til staðar. Að minnsta kosti á málsgreininni að vera á undan undirkaflanum í fylgiseðli um „Notkun annarra lyfja samhliða <fentanýl forðaplástur>“).

Varnaðarorðin eiga að hljóða sem hér segir:

Langtímanotkun og þolmyndun

Þetta lyf inniheldur fentanýl sem er óþolþæfandi. Endurtekin notkun óþolþæfandi lyfja getur

leitt til þess að lyfið hefur minni áhrif (þú venst því, þekkt sem lyfjaból). Þú gætir líka orðið næmari fyrir sársauka meðan þú notar <fentanyl forðaplástur>. Þetta er þekkt sem ofursársaukanæmi. Ef þú stækkar skammtinn af plástrunum getur það hjálpað til við að draga enn frekar úr sársauka um stund, en það getur líka verið skaðlegt. Ef þú tekur eftir því að lyfið verður minna virkt skaltu ræða við lækinn. Læknirinn mun ákveða hvort betra sé fyrir þig að auka skammtinn eða minnka smám saman notkun <fentanyl forðaplástur>.

Ávanabinding og fíkn

Endurtekin notkun <vöruheiti> getur einnig leitt til ávana, misnotkunar og fíknar sem getur valdið lífshættulegri ofskömmun. Hættan á þessum aukaverkunum getur aukist með stærri skammti og lengri notkunartíma. Ávanabinding eða fíkn getur valdið því að þér finnst þú ekki lengur hafa stjórn á því hversu mikið af lyfinu þú þarft að nota eða hversu oft þú þarft að nota það. Þér getur fundist að þú þurfir að halda áfram að nota lyfið, jafnvel þótt það hjálpi ekki til við að lina sársauka.

Hættan á að verða háður eða mynda fíkn er mismunandi eftir einstaklingum. Þú gætir verið í meiri hættu á að mynda fíkn eða verða háður <fentanyl forðaplástri> ef:

- þú eða einhver í fjölskyldu þinni hefur einhvern tíma misnotað eða verið háð(ur) áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða fíkniefnum („fíkn“).
- þú reykir.
- þú hefur einhvern tíma verið með vandamál í sambandi við geðslag (bunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða hefur verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma.

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi einkennum á meðan þú notar <fentanyl forðaplástur> gæti það verið merki um að þú sért orðin(n) háð(ur) eða hafir myndað fíkn.

- þú þarft að nota lyfið lengur en læknirinn hefur ráðlagt
- þú þarft að nota meira en ráðlagðan skammt
- þú notar lyfið af öðrum ástæðum en ávísað er, t.d. „til að ná ró“ eða „hjálpa þér að sofa“
- þú hefur gert ítrekaðar, árangurslausar tilraunir til að hætta eða stjórna notkun lyfsins
- þegar þú hættir að taka lyfið líður þér illa og þér líður betur eftir að hafa notað lyfið aftur („fráhvarfseinkenni“)

Ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna skaltu ræða við lækinn til að ákveða bestu meðferðarleiðina fyrir þig, þar á meðal hvenær rétt er að hætta og hvernig eigi að hætta á öruggan hátt.

- Fylgiseðill kafla 3. Hvernig nota á <fentanyl forðaplástur>

Áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur mun læknirinn einnig ræða við þig hvers þú mátt búast við af notkun <fentanyl forðaplásturs>, hvenær og hversu lengi þú þarft að nota hann, hvenær þú átt að hafa samband við lækinn og hvenær þú þarft að hætta notkun (sjá einnig kafla 2, fráhvarfseinkenni þegar hætt er að nota <fentanyl forðaplástur>).

- Fylgiseðill kafla 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Bæta skal aukaverkuninni **ávanabinding** með tíðninni „tíðni ekki þekkt“ við lista yfir aukaverkanir sem hér segir:

- **Þú getur orðið háð(ur) <fentanýl forðaplástri> (sjá kafla 2).**

Núverandi orðalag undir skráningu aukaverkana skal breyta lítillega:

Endurtekin, notkun plástranna ~~gæti~~ **getur** dregið úr áhrifum lyfsins (þú venst því eða þú gætir orðið næmari fyrir sársauka eða þú ~~gætir~~ **getur** orðið háð(ur) því.

Ennfremur á að uppfæra málsgreinina um ofskömmtnun:

Ofskömmtnun getur leitt til:

<....>

Einkenni ofskömmtnunar eru meðal annars öndunarerfiðleikar eða grunn öndun, þreyta, mikil syfja, að geta ekki hugsað skýrt, gengið eða talað eðlilega og yfirliðstilfinning, sundl eða ringlun. **Ofskömmtnun getur einnig leitt til heilakvilla sem kallast innlyksuheilabólga af völdum eitrunar.**

- **Fylgiseðill kafli 5. Hvernig geyma á plástrana**

Ef orðalagið hér að neðan hefur ekki verið innleitt, skal bæta við eftirfarandi geymsluskilyrði:

Geymið lyfið á öruggum og tryggum stað þar sem aðrir hafa ekki aðgang að því. Það getur valdið alvarlegum skaða og verið banvænt fólki sem gæti tekið þetta lyf fyrir slysn, eða af ásetningu þegar því hefur ekki verið ávísað lyfinu.

Áletrun á ytri umbúðum

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM - ASKJA

Eftirfarandi varnaðarorðum á að bæta við (staðsetning og útlit í samráði við lögbær landsyfirvöld):

Notkun eða inntaka fyrir slysn getur verið banvæn

Merking á innri umbúðum

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Ef pláss leyfir ætti að bæta eftirfarandi viðvörðun við:

Notkun eða inntaka fyrir slysn getur verið banvæn

Fentanýl stungulyf, lausn (allir markaðsleyfishafar):

- Samantekt á eiginleikum lyfs kafli 4.9

Bæta skal eftirfarandi einkennum ofskömmtnunar við:

Innlyksuheilabólga af völdum eitrunar hefur komið fram við ofskömmtnun fentanýls.

- Fylgiseðill kafli 2. Áður en byrjað er að nota <fentanýl stungulyf, lausn>

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fjarlægðu hugtakið langtíma í samræmi við orðalag í samantekt á eiginleikum lyfs:

Endurtekin ~~langtíma~~ notkun ópíóíðaverkjalyfja gæti leitt til þess að lyfið hefur minni áhrif (þú venst því, þekkt sem lyfjapól). Það getur einnig leitt til ávana- og misnotkunar sem getur leitt til lífshættulegrar ofskömmtn. Ef þú hefur áhyggjur af því að þú gætir orðið háð(ur) [lyf sem inniheldur fentanýl] er mikilvægt að þú hafir samband við lækinn.

- Fylgiseðill kafli 3. Hvernig nota á <fentanýl stungulyf, lausn>

Eftirfarandi ofskömmtnareinkenni (og merkingu þess) á að bæta við:

Heilakvilli (þekktur sem innlyksuheilabólga af völdum eitrunar)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í desember 2022
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	30. janúar 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	30. mars 2023