

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor fentanyl (pleisters voor transdermaal gebruik, oplossing voor injectie - uitsluitend nationaal goedgekeurd product), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Binnen de huidige PSUR-periode waren er belangrijke veiligheidsupdates in de productinformatie (PI) voor fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik, betreffende het risico op misbruik, afhankelijkheid en ontwenning, waaronder een verzwaarde waarschuwing voor opiaatgebruiksstoornis (*opioid use disorder* (OUD)). Fentanyl oplossing voor injectie (i.v. en i.m.) wordt beschouwd als bedoeld voor acuut en kortdurend gebruik. Echter, rekening houdend met de mogelijkheid van verkeerd gebruik en misbruik van ook fentanylcitraat, wordt de vergunninghouders van fentanyl oplossing voor injectie ook gevraagd een verzwaarde waarschuwing voor OUD te implementeren in de SPC rubriek 4.4 en de bijsluiter dienovereenkomstig aan te passen.

Talrijke gevallen in de EER (de meeste hiervan niet ernstig) maakten bij fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik melding van de voorkeurstermen (*preferred terms*, PT's) adhesieaangelegenheid m.b.t. product en hulpmiddel adhesieaangelegenheid. Een overzicht van gevallen van adhesieaangelegenheid m.b.t. patch leidde tot de conclusie dat patiënten geïnformeerd moeten worden dat hun pijn plotseling erger kan worden als hun pleister niet langer goed plakt of is losgelaten, en dat hun pleister in zo'n geval vervangen moet worden.

Op basis van bewijzen uit de beschikbare literatuur voor fentanyl en opioïden als klasse moeten artsen en patiënten worden gewaarschuwd voor de interactie tussen fentanyl en gabapentinoïden, aangezien gelijktijdig gebruik van deze centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukkende middelen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vergroot. In de EU SPC's van Lyrica (pregabaline) en Neurontin (gabapentine) wordt het risico op ademhalingsdepressie bij gelijktijdig gebruik met opioïden al opgemerkt in rubriek 4.4, en ook in rubriek 4.5 is relevante veiligheidsinformatie over dit additieve effect opgenomen. Ook in rubriek 4.5 van de Nederlandse SPC van oxycodonbevattende producten (d.w.z. oorspronkelijke producten), zijn pregabaline en gabapentine opgenomen als anti-epileptica die CZS-depressie kunnen veroorzaken en wordt ervoor gewaarschuwd in geval van gecombineerd gebruik. Eenzelfde update dient te worden geïmplementeerd voor fentanylproducten met een transmucosale toedieningsweg.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor fentanyl (pleisters voor transdermaal gebruik, oplossing voor injectie - uitsluitend nationaal goedgekeurd product) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) fentanyl (pleisters voor transdermaal gebruik, oplossing voor injectie - uitsluitend nationaal goedgekeurd product) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die fentanyl (pleisters voor transdermaal gebruik, oplossing voor injectie - uitsluitend nationaal goedgekeurd product) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

### **Samenvatting van de productkenmerken**

Het PRAC concludeerde dat de PI van **fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik** van alle vergunninghouders als volgt moet worden aangepast:

-Aanpassing van rubriek 4.5 van de SKP om het additieve effect van gabapentinoïden op CZS-depressie toe te voegen. De bijsluiter moet dienovereenkomstig worden aangepast.

-Aanpassing van rubriek 3 van de bijsluiter om informatie toe te voegen over gebrek aan werkzaamheid als de pleister loslaat.

Het PRAC concludeerde dat de PI van **fentanyl oplossing voor injectie** van alle vergunninghouders als volgt moet worden aangepast:

-Aanpassing van rubriek 4.4 van de SKP om een beknopte waarschuwing toe te voegen voor opioïdengebruiksstoornis (OUD). De bijsluiter moet dienovereenkomstig worden aangepast.

-Aanpassing van rubriek 4.5 van de SKP om het additieve effect van gabapentinoïden op CZS-depressie toe te voegen. De bijsluiter moet dienovereenkomstig worden aangepast.

De volgende wijzigingen van de productinformatie van geneesmiddelen met de actieve stof fentanyl worden aanbevolen (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald):

### **Samenvatting van de productkenmerken**

Vereiste wijziging van de SKP van **fentanyl pleisters voor transdermaal gebruik**:

Rubriek 4.5

*Centraal werkende geneesmiddelen/middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, met inbegrip van alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica*

Het gelijktijdige gebruik van < product > met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (inclusief benzodiazepinen en andere sedativa/hypnotica, opioïden, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmerende middelen, sederende antihistaminica, alcohol en CZS-onderdrukkende narcotica), ~~en~~ spierverslappers **en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)** kan resulteren in ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.

Vereiste wijziging van de SKP van **fentanyl oplossing voor injectie**:

- Rubriek 4.4

*Geneesmiddelaafhankelijkheid en kans op misbruik*

### **Gewenning en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)**

Er kan zich gewenning, lichamelijke afhankelijkheid en psychologische afhankelijkheid ontwikkelen na herhaald gebruik van opioïden. ~~Het risico is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van middelenmisbruik (waaronder misbruik van of verslaving aan drugs of alcohol).~~

**Herhaaldelijk gebruik van opioïden kan leiden tot een opiaatgebruiksstoornis (opioid use disorder (OUD)). Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot overdosis en/of overlijden. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelengebruiksstoornissen (inclusief alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere geestelijke-gezondheidsstoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).**

- Rubriek 4.5

Vergunninghouders dienen in de paragraaf over interacties **gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)** toe te voegen aan de bestaande waarschuwingen voor geneesmiddelen die de ademhalingsdepressie door opioïden kunnen versterken, bijvoorbeeld:

“Geneesmiddelen zoals barbituraten, benzodiazepines of verwante geneesmiddelen, neuroleptica, algemene anesthetica, **gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)**, en andere, niet-selectieve CZS-onderdrukkende middelen (bijv. alcohol) kunnen de ademhalingsdepressie door opioïden versterken.”

### **Bijsluiter**

Vereiste wijziging in de bijsluiter van fantanyl pleisters voor transdermaal gebruik:

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U dient uw arts of apotheker met name in te lichten als u het volgende gebruikt:

- Andere medicijnen tegen pijn, zoals andere opioïde pijnstillers (zoals buprenorfine, nalbufine of pentazocine) **en bepaalde pijnstillers tegen zenuwpijn (gabapentine en pregabaline)**.
- Rubriek 3 Hoe gebruikt u dit medicijn?

Als de pijn erger wordt

- **Als uw pijn plotseling erger wordt na het plakken van uw laatste pleister, controleer uw pleister dan. Als die niet meer goed plakt of is losgelaten, moet u de pleister vervangen (zie ook de rubriek Als een pleister loslaat)**
- Als de pijn **in de loop van de tijd** erger wordt terwijl u de pleisters gebruikt, kan uw arts een hogere sterkte proberen, of u extra pijnstillers voorschrijven (of beide).
- Als het verhogen van de sterkte van de pleister niet werkt, kan uw arts besluiten om het gebruik van de pleisters stop te zetten.

Vereiste wijziging in de bijsluiter van producten met fentanyl oplossing voor injectie:

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Verwijder deze waarschuwing (of vergelijkbare waarschuwing), indien aanwezig:

~~Vertel het uw arts als u ooit opioïden, alcohol, geneesmiddelen op voorschrift of drugs hebt misbruikt of daar verslaafd aan bent geweest.~~

Verwijder deze waarschuwing (of vergelijkbare waarschuwing), indien aanwezig: ~~Herhaaldelijk gebruik van het geneesmiddel kan ertoe leiden dat het middel minder effectief is (u raakt eraan gewend) of u kunt er afhankelijk van worden.~~

Neem contact op met uw arts voordat u dit medicijn gebruikt als:

[...]

- U of iemand in uw familie ooit alcohol, medicijnen op medisch voorschrift of illegale middelen ('drugs') heeft misbruikt of hieraan verslaafd bent/is geweest ('verslaving').

- U rookt.

- U ooit problemen heeft gehad met uw gemoedstoestand (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of u door een psychiater bent behandeld voor een andere psychische ziekte.

[...]

Herhaald langdurig gebruik van bepaalde sterke pijnstillers (opiaten) kan ertoe leiden dat het medicijn minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend). Het kan ook leiden tot afhankelijkheid en misbruik, en dat kan leiden tot een levensbedreigende overdosering. Als u zich zorgen maakt dat u afhankelijk kan worden van [fentanyl-bevattend product], dan is het belangrijk dat u uw arts raadpleegt.

U dient uw arts of apotheker met name in te lichten als u het volgende gebruikt:

- Bepaalde pijnstillers tegen zenuwpijn (gabapentine en pregabaline).

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	31 januari 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	31 maart 2022