

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for fentanyl (depotplaster, injeksjonsvæske, oppløsning - kun nasjonalt godkjent legemiddel) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I gjeldende PSUR-periode var det viktige sikkerhetsoppdateringer i produktinformasjonen (PI) for fentanyl depotplaster med hensyn til risiko for misbruk, avhengighet og abstinens, inkludert en forsterket advarsel om avvikende opioidbruk (opioid use disorder, OUD). Det antas at fentanyl injeksjonsvæske, oppløsning (i.v. og i.m.) er tiltenkt akutt og kortvarig bruk. Tatt i betraktning potensialet for feilbruk og misbruk også for fentanylsitrat, bes imidlertid innehaver av markedsføringstillatelser for fentanyl injeksjonsvæske, oppløsning om å implementere en forsterket advarsel om OUD i preparatomtalens pkt. 4.4, og pakningsvedlegget bør endres tilsvarende.

En rekke tilfeller i EØS (de fleste av dem ikke alvorlige) rapporterte plastrenes produktadhesjonsproblemer og enhetsadhesjonsproblemer med fentanyl depotplastre. En gjennomgang av tilfeller av plasteradhesjonsproblemer førte til den konklusjon at pasienter bør informeres om at smertene plutselig kan forverres dersom plasteret ikke lenger sitter godt fast eller har falt av og at plasteret skal erstattes i slike tilfeller.

Basert på tilgjengelige litteraturfunn for fentanyl og opioider som gruppe, bør leger og pasienter advares om interaksjonen mellom fentanyl og gabapentinoider da samtidig bruk av disse legemidlene som hemmer sentralnervesystemet (CNS), øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. I EU-preparatomtalene til Lyrica (pregabalin) og Neurontin (gabapentin) er risikoen for respirasjonsdepresjon ved samtidig bruk av opioider allerede nevnt i pkt. 4.4, og relevante sikkerhetsopplysninger om denne additive effekten er også tatt med i pkt. 4.5. Også i den nederlandske preparatomtalens pkt. 4.5 for oksykodonholdige legemidler (dvs. orignallegemidler), er pregabalin og gabapentin inkludert som antiepileptika som kan forårsake CNS-hemming og advares om ved kombinasjon. Tilsvarende oppdatering bør implementeres for fentanylholdige legemidler som administreres transmukosalt.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for fentanyl (depotplaster, injeksjonsvæske, oppløsning - kun nasjonalt godkjent legemiddel) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder fentanyl (depotplaster, injeksjonsvæske, oppløsning - kun nasjonalt godkjent legemiddel) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder fentanyl (depotplaster, injeksjonsvæske, oppløsning - kun nasjonalt godkjent legemiddel) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

### **Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene** (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

### **Preparatomtale**

PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for **fentanyl depotplastre** fra alle MT-innehavere bør endres som følger:

- Oppdatering av punkt 4.5 i preparatomtalen for å legge til den additive effekten av gabapentinoider på CNS-hemming. Pakningsvedlegget bør oppdateres tilsvarende.
- Oppdatering av avsnitt 3 i pakningsvedlegget for å legge til informasjon om manglende effekt dersom plasteret faller av.

PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for **fentanyl injeksjonsvæske, oppløsning** fra alle MT-innehavere bør endres som følger:

- Oppdatering av punkt 4.4 i preparatomtalen for å legge til en konsis advarsel om avvikende opioidbruk (opioid use disorder, OUD). PV bør oppdateres tilsvarende.
- Oppdatering av punkt 4.5 i preparatomtalen for å legge til additiv effekt av gabapentinoider på CNS-hemming. Pakningsvedlegget bør oppdateres tilsvarende.

Følgende endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder virkestoffet fentanyl anbefales (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~):

### **Preparatomtale**

Foreslått endring i preparatomtalen for **fentanyl depotplastre**:

Punkt 4.5

*Sentraltvirkende legemidler/legemidler som hemmer sentralnervesystemet, inkludert alkohol og narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet*

Samtidig bruk av < legemiddel > og andre legemidler som hemmer sentralnervesystemet (inkludert benzodiazepiner og andre sedativa/hypnotika, opioider, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer, alkohol og narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet), ~~og~~ muskelrelaksantia **og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)** kan medføre respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon, koma eller død.

Foreslått endring i preparatomtalen for **fentanyl injeksjonsvæske, oppløsning**:

- Punkt 4.4

*Legemiddelavhengighet og mulighet for misbruk*

#### **Toleranse og avvikende opioidbruk (misbruk og avhengighet)**

Toleranse, fysisk avhengighet og psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider. ~~Risikoen er økt hos pasienter med tidligere stoffmisbruk (inkludert legemiddel eller alkoholisbruk eller avhengighet) i anamnesen.~~

**Gjentatt bruk av opioider kan medføre avvikende opioidbruk (opioid use disorder, OUD). Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for utvikling av OUD er økt hos pasienter med personlig eller familieanamnese (foreldre eller søsken) med stoffmisbruk (inkludert alkoholisbruk), hos tobakksbrukere og hos pasienter med**

**personlig anamnese med andre sinnslidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).**

- Punkt 4.5

MT-innehavere bør legge til **gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)** i eksisterende advarsel om legemidler som kan forsterke respirasjonsdepresjonen til opioider i interaksjonsavsnittet, f.eks.:

“Legemidler som barbiturater, benzodiazepiner og beslektede legemidler, nevroleptika, generelle anestetika, **gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)**, og andre, ikke-selektive **legemidler som hemmer sentralnervesystemet** (f.eks. alkohol) kan forsterke respirasjonsdepresjonen til opioider.”

**Pakningsvedlegg**

Foreslått endring i pakningsvedlegget for fantanyl depotplastre:

- Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker < legemiddel >

Snakk særlig med lege eller apotek dersom du bruker:

- Andre legemidler mot smerte, som andre smertestillende opioider (som buprenorfin, nalbufin eller pentazocin) **og visse smertestillende midler mot nervesmerter (gabapentin og pregabalin).**
- Avsnitt 3 Hvordan du bruker < legemiddel >

Hvis smertene blir verre

- **Hvis smertene plutselig blir verre etter at du satte på siste plaster, skal du sjekke plasteret. Hvis det ikke lenger sitter godt fast eller har falt av, skal du erstatte plasteret (Se også avsnittet Dersom et plaster faller av)**
- Hvis smertene blir verre **over tid** mens du bruker disse plastrene, kan legen din prøve å gi deg en høyere plasterstyrke, eller gi deg ekstra smertestillende midler (eller begge)
- Hvis det ikke hjelper å øke plasterstyrken, kan legen din velge å avslutte bruken av plastrene.

Foreslått endring i pakningsvedlegget for fantanyl injeksjonsvæske, oppløsning:

- Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker [fantanyl injeksjonsvæske, oppløsning]

Advarsler og forsiktighetsregler

Ta bort denne advarselen (eller tilsvarende advarsel) hvis den forekommer:

~~Informér legen dersom du noen gang har misbrukt eller vært avhengig av opioider, alkohol, reseptpliktige legemidler eller narkotika.~~

~~Ta bort denne advarselen (eller tilsvarende advarsel) hvis den forekommer: Gjentatt bruk av legemidlet kan medføre at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det) eller at du blir avhengig av det.~~

Snakk med lege før du bruker [fantanyl injeksjonsvæske, oppløsning] dersom:

[...]

- **Du eller noen i din familie noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptpliktige legemidler eller narkotika (rusavhengighet).**
- **Du røyker.**
- **Du noen gang har hatt problemer med sinnstilstanden (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller har blitt behandlet av psykiater for andre sinnslidelser.**

[...]

Gjentatt, langtidsbruk av smertestillende opioider kan gjøre legemidlet mindre effektivt (du blir vant til det). Det kan også føre til avhengighet og misbruk som kan medføre livstruende overdose. Det er viktig at du snakker med legen dersom du er bekymret for at du kan bli avhengig av [fentanylholdig legemiddel].

Snakk særlig med lege eller apotek dersom du bruker:

- Visse smertestillende midler mot nervesmerter (gabapentin og pregabalin).

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

**Tidsplan for gjennomføring av vedtaket**

|                                                                                 |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Godkjennelse av CMDh-vedtak:                                                    | Desember 2021 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 31. januar 2022         |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 31. mars 2022           |