

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för fentanyl (depotplåster, injektionsvätska, lösning – endast nationellt godkänd produkt) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Under den aktuella perioden för den periodiska säkerhetsuppdateringsrapporten gjordes viktiga säkerhetsuppdateringar i produktinformationen för fentanyl depotplåster avseende risken för missbruk, beroende och abstinens, inklusive en förstärkt varning om opioidbrukssyndrom (Opioid Use Disorder, OUD). Fentanyl injektionsvätska, lösning (intravenös och intramuskulär) anses vara avsett för akut och kortvarig användning. Med tanke på risken för felaktig användning och missbruk även för fentanylcitrat, ombeds emellertid också innehavare av godkännande för försäljning av fentanyl injektionsvätska, lösning att lägga till en förstärkt varning om opioidbrukssyndrom (OUD) i avsnitt 4.4 i produktresumén och att bipacksedeln ändras i enlighet därmed.

I ett flertal fall i EEA (de flesta icke allvarliga) rapporterades problem med vidhäftning av fentanyl depotplåster. En granskning av fall med problem med vidhäftning av plåstret ledde till slutsatsen att patienterna ska informeras om att deras smärta plötsligt kan förvärras om plåstret inte längre sitter fast ordentligt eller om det har lossnat, och att plåstret ska bytas i dessa fall.

Baserat på den tillgängliga evidensen från litteraturen om fentanyl och opioider som klass ska läkare och patienter varnas för interaktionen mellan fentanyl och gabapentinoider, eftersom samtidig användning av dessa CNS-depressiva medel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. I den europeiska produktresumén för Lyrica (pregabalin) och Neurontin (gabapentin) har risken för andningsdepression vid samtidig användning av opioider redan noterats i avsnitt 4.4 och relevant säkerhetsinformation om denna additiva effekt har även inkluderats i avsnitt 4.5. Även i avsnitt 4.5 i den nederländska produktresumén avseende läkemedel som innehåller oxikodon (dvs. originalprodukter) är pregabalin och gabapentin inkluderade som anti epileptika som kan orsaka CNS-depression och det finns en varning för kombinationen. En liknande uppdatering ska genomföras för läkemedel som innehåller fentanyl för transmukosal administrering.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för fentanyl (depotplåster, injektionsvätska, lösning – endast nationellt godkänd produkt) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller fentanyl (depotplåster, injektionsvätska, lösning – endast nationellt godkänd produkt) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller fentanyl (depotplåster, injektionsvätska, lösning – endast nationellt godkänd produkt) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för **fentanyl depotplåster** för alla innehavare av godkännande för försäljning ska ändras enligt följande:

- Uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén för att lägga till additiv effekt av gabapentinoider på CNS-depression. Bipacksedeln ska uppdateras i enlighet därmed.
- Uppdatering av avsnitt 3 i bipacksedeln för att lägga till information om avsaknad av effekt om plåstret lossnar.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för **fentanyl injektionsvätska, lösning** för alla innehavare av godkännande för försäljning ska ändras enligt följande:

- Uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén för att lägga till en koncis varning om opioidbrukssyndrom (Opioid Use Disorder, OUD). Bipacksedeln ska uppdateras i enlighet därmed.
- Uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén för att lägga till additiv effekt av gabapentinoider på CNS-depression. Bipacksedeln ska uppdateras i enlighet därmed.

Följande ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller den aktiva substansen fentanyl rekommenderas (**ny text understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~):

Produktresumé

Begärd ändring i produktresumén för **fentanyl depotplåster**:

Avsnitt 4.5

Centralt verkande läkemedel/CNS-depressiva medel, inklusive alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel

Samtidig behandling med <läkemedlets namn> och andra CNS-depressiva medel (inklusive bensodiazepiner och andra sedativa läkemedel/hypnotika, opioider, narkosmedel, fentiaziner, lugnande medel, sederande antihistaminer, alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel), ~~och~~ muskelavslappnande medel **och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)** kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall.

Begärd förändring i produktresumén för **fentanyl injektionsvätska, lösning**:

- Avsnitt 4.4

Läkemedelsberoende och risk för missbruk

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt beroende och psykiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. ~~Riskerna ökar hos patienter med anamnes på substansmissbruk (inklusive missbruk eller beroende av droger eller alkohol).~~

Upprepad användning av opioider kan leda till opioidbrukssyndrom (Opioid Use Disorder, OUD). Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom (OUD) är förhöjd hos patienter med en

personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos personer som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

- Avsnitt 4.5

Innehavare av godkännandet för försäljning ska lägga till **gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)** i den befintliga varningen om läkemedel som kan förstärka andningsdepressionen av opioider i interaktionsavsnittet, t.ex.:

”Läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner eller relaterade läkemedel, neuroleptika, narkosmedel **gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)** och andra icke-selektiva CNS-depressiva medel (t.ex. alkohol) kan förstärka andningsdepressionen av opioider.”

Bipacksedel

Begärd ändring i bipacksedeln för fentanyl depotplåster:

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du använder <läkemedlets namn>

Framför allt ska du tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar:

- Andra smärtstillande läkemedel, såsom smärtstillande läkemedel med opioider (såsom buprenorfin, nalbufin eller pentazocin) **och vissa smärtstillande läkemedel mot nervsmärta (gabapentin och pregabalin)**.
- Avsnitt 3. Hur du använder <läkemedlets namn>

Om dina smärtor förvärras

- **Om din smärta plötsligt förvärras efter att du har satt på det senaste plåstret ska du kontrollera plåstret. Om det inte längre sitter fast ordentligt eller om det har lossnat ska du byta ut plåstret (Se även avsnittet Om ett plåster lossnar)**
- Om dina smärtor förvärras **över tid** medan du använder plåstren är det möjligt att din läkare kommer att pröva att ge dig plåster med högre styrka eller ytterligare smärtstillande medel (eller både och).
- Om det inte hjälper att öka plåstrens styrka är det möjligt att din läkare avbryter användandet av plåstren.

Begärd ändring i bipacksedeln för läkemedel med fentanyl injektionsvätska, lösning:

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du använder [läkemedlets namn]

Varningar och försiktighet

Ta bort denna varning (eller liknande varning) om den finns:

~~Tala om för läkaren om du någon gång missbrukat eller varit beroende av opioider, alkohol, receptbelagda läkemedel eller olagliga droger.~~

Ta bort denna varning (eller liknande varning) om den finns:

~~Upprepad användning av läkemedlet kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du vänjer dig vid det) eller du blir beroende av det.~~

Tala med läkare innan du använder [läkemedlets namn] om:

[...]

- Du eller någon i din familj någon gång missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller olagliga droger.

- Du röker.

- Du någon gång har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller personlighetsstörning) eller om du har behandlats av en psykiater för annan psykisk sjukdom.

[...]

Upprepad långvarig användning av smärtstillande läkemedel med opioider kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du vänjer dig vid det). Det kan också leda till beroende och missbruk med risk för livshotande överdosering. Om du tror att du håller på att bli beroende av [läkemedlets namn] är det viktigt att du talar med läkare.

Framförallt ska du tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar:

- Vissa smärtstillande läkemedel mot nervsmärta (gabapentin och pregabalin).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	December 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	31 januari 2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	31 mars 2022