

VEJLEDNING TIL APOTEKSPERSONALE UDLEVERING AF INSTANYL®

*Instanyl® (fentanylcitrat)
enkeldosis næsespray*



Intranasal fentanyl SPRAY
INSTANYL®

INDLEDNING

Denne vejledning hjælper dig med at forstå den korrekte udlevering af Instanyl® (fentanyl spray) til patienter, der oplever cancerrelaterede gennembrudssmerter. Før du udleverer Instanyl®, skal du læse denne vejledning omhyggeligt og opbevare den til fremtidig brug. Patienter skal udvælges kritisk baseret på oplysninger i produktinformationen. **Tjeklisten til brug ved udlevering fra apotek skal gennemgås, før produktet udleveres.** Patienter skal opfordres til at informere deres ordinerende læge om alle medicineringsrelaterede problemer.

Bemærk: Instanyl® næsespray bør kun udskrives af læger med erfaring i håndtering af cancerrelaterede smerter med opioidbehandling. Der skal udvises særlig forsigtighed når patienten overgår fra hospital til hjemmepleje. Apotekspersonalet har en vigtig rolle med tilsyn af udlevering og anvendelse af Instanyl®.

Følgende materialer er også tilgængelige:

- En patientvejledning til brug af Instanyl®
- En vejledning til læger ved ordination
- En patientcentreret instruktionsanimation om gennembrudskræftssmerter og brugen af Instanyl®
(se <https://www.takeda.com/da-dk/hvad-vi-laver/sporg-om-medicin-og-bivirkninger/lagemidler-med-uddannelsesmateriale/instanyl/>)
- Produktresumé (SmPC).

Denne vejledning til apotekspersonale kan rekvireres hos



Takeda Pharma A/S
MedInfoEmea@takeda.com

Eller hentes digitalt på

<https://www.takeda.com/da-dk/hvad-vi-laver/sporg-om-medicin-og-bivirkninger/lagemidler-med-uddannelsesmateriale/instanyl/>

INDHOLD

Kapitel 1: Hvad er Instanyl®?	4
→ Instanyl® til behandling af gennembrudssmerter ved cancer	
→ Gennembrudssmerter	
Kapitel 2: Hvordan bruges Instanyl®?	8
→ Korrekt brug af Instanyl®	
→ Dosis og titrering	
→ Titreringsmetode	
→ Vedligeholdelsesbehandling	
→ Dosisjustering	
→ Afbrydelse af behandling	
→ Opbevaring, sikkerhed og bortskaffelse	
→ Advarsler	
Kapitel 3: Hvilke risici er der forbundet med off-label brug af Instanyl®?	14
→ Vigtigheden af at forebygge off-label brug	
→ Medicineringsfejl	
Kapitel 4: Hvilke risici er der forbundet med opioidafhængighed?	16
→ Hvad er opioidafhængighed?	
→ Hvem er i risiko for opioidafhængighed?	
→ Komplexiteten af opioidafhængighed ved kronisk smerte	
→ Kommunikation er vigtig for at håndtere smerte og reducere risiko	
Kapitel 5: Andet at bemærke om Instanyl®	20
Instanyl® enkelt-dosis-næsespray udleverings-tjekliste	22
Referencer	24

HVAD ER INSTANYL®?

Instanyl® til behandling af gennembrudssmerter ved cancer

Instanyl® er indiceret til behandling af gennembrudssmerter hos voksne, der i forvejen er i vedligeholdelsesbehandling med opioider for kroniske cancersmerter.¹

Patienter skal opfylde **begge** disse kriterier for at være berettiget til at få Instanyl®. Ordinerende læger bør altid anbefale brug af Instanyl® i henhold til produktinformationen. Det sikrer optimale kliniske resultater for patienten og minimerer risikoen ved brug af dette produkt.

Gennembrudssmerter: En kortvarig forværring af en ellers kontrolleret kronisk baggrundssmerte.

Instanyl® er velegnet til patienter, der har været i vedligeholdelsesbehandling med opioider i en uge eller længere, og som tager:

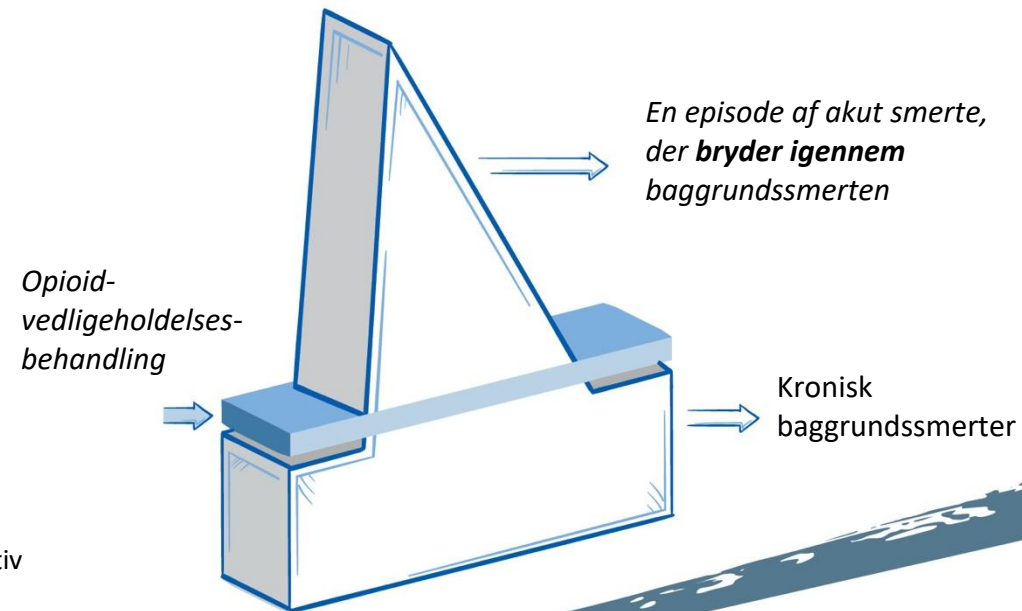
- ➔ Mindst 60 mg oral morfin dagligt, **eller**
- ➔ Mindst 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time, **eller**
- ➔ Mindst 30 mg oxycodon dagligt, **eller**
- ➔ Mindst 8 mg oral hydromorfon dagligt, **eller**
- ➔ En ækvianalgetisk dosis af et andet opioid.¹

Gennembrudssmerter

- Smerter kan generelt klassificeres som enten akutte eller kroniske (varer længere end 3 måneder) og behandles i overensstemmelse hermed. Cancerens type og vævsskader, der opstår, efterhånden som sygdommen skrider frem, kan imidlertid gøre cancersmerter sværere at klassificere og mere komplicerede at behandle.²
- Cancersmerter kan have en række forskellige årsager og karakteristika, og effektiv palliativ behandling er afgørende for at forbedre patientens livskvalitet. Cancersmerter kan enten være kontinuerlige eller intermitterende. De kan være relateret til selve tumoren, samtidige behandlinger eller andre komorbiditeter.

➔ ➔ Omkring to tredjedele af patienter med cancer oplever moderat til svær smerte. Mere end halvdelen af cancerpatienter oplever gennembrudssmerter.²

- Gennembrudssmerter opstår, når en patient oplever forbigående episoder med smerte, der har større intensitet end deres 'baggrundssmerter', den smerte, de normalt oplever, mens de får stabil opioidbehandling.^{2,3}
- Gennembrudssmerter generelt moderat til svær i intensitet, hurtigt indsættende og af kort varighed (ca. 30 minutter).³
- Kontinuerlige cancersmerter behandles ved en række behandlingsstrategier, herunder opioider døgnet rundt, andre analgetika og ikke-farmakologiske tilgange, men gennembrudssmerter kræver generelt hurtigt- eller korttidsvirkende opioider.³





Der er ikke et enkeltstående godkendt, standardiseret klassificeringssystem for cancersmerter²

Den ordinerende læge skal forstå og dokumentere patientens opfattelse af smerte og af effektiviteten af behandlingen. Dette skal løbende vurderes under hele patientforløbet og kræver især årvågenhed, når der skiftes mellem f.eks. hospital og hjem. Patienter bør tilskyndes til at diskutere alle spørgsmål, og skal gøres opmærksom på de mulige risici, der er forbundet med brugen af denne medicin.



Kommunikation er vigtig

Kommunikation mellem patient, plejer, og ordinerende læge er kritisk indenfor al smertebehandling, og især indenfor cancerbehandling.²



Bekæmpelse af smerte er en holdindsats

Hjælp patienter med at forstå de forskellige typer cancersmerter. Arbejd sammen over tid for at finde den bedste smertebehandling til den enkeltes situation. Apoteket har en vigtig rolle i at støtte patientens brug af denne medicin.



HVORDAN BRUGES INSTANYL®?

Korrekt brug af Instanyl®

Vigtigt: Behandling af cancersmerter bør initieres og vedligeholdes under kontrol fra en læge med erfaring i behandling af cancerpatienter med opioider.

På trods af de risici, der er beskrevet i denne vejledning, spiller opioider en vigtig rolle i patientplejen. De er en del af en tværfaglig tilgang til smerte og bør ikke betragtes som en isoleret løsning. Instanyl® kan lindre cancerrelaterede gennembrudssmerter, når det anvendes som anbefalet. Ubehandlede gennembrudssmerter kan have alvorlig negativ effekt på en patients livskvalitet.

Som apoteksansat, bør du tale med patienterne og sikre, at de forstår at bruge Instanyl® korrekt i henhold til produktresuméet (SmPC) og indlægssedlen (PIL):



- Et pust Instanyl® per episode med gennembrudssmerter, med mulighed for at tage et ekstra pust efter mindst 10 minutter, hvis gennembrudssmerterne ikke er lindret.¹



- Det er vigtigt at forklare patienten, at der skal være 4 timer mellem hver behandling af en ny episode med gennembrudssmerter, og fremhæve de risici, der er forbundet med hyppigere brug.
 - I helt særlige tilfælde, hvor en ny episode opstår tidligere, kan patienterne bruge Instanyl® til behandling af denne, men de skal vente mindst 2 timer, før de gør det.
 - Det skal overvejes om der er behov for dosisjustering af baggrundsopioidbehandling efter en revurdering af smerterne, hvis patienten ofte har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer eller flere end fire episoder med gennembrudssmerter per 24 timer.¹



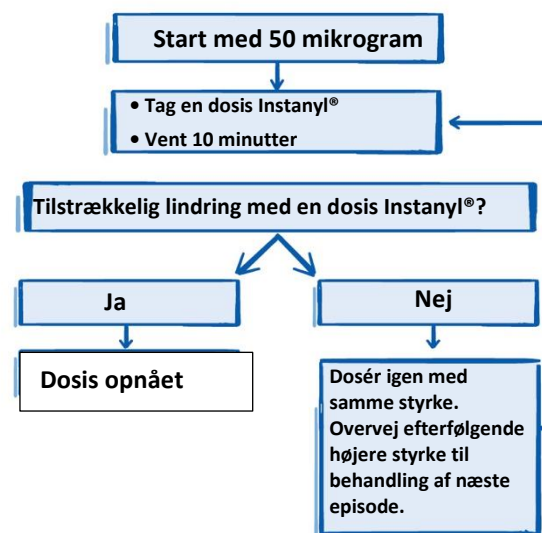
- Ikke flere end fire episoder med gennembrudssmerter bør behandles per dag.¹

Dosis og titrering

- Sammenlign ikke Instanyl® næsespray dosis styrke med andre fentanylprodukter. Dosér kun i henhold til SmPC for Instanyl® næsespray.
- For at optimere behandlingen af gennembrudssmerter med Instanyl® skal du bruge titreringsdiagrammet (findes også i SmPC) med trinvis titrering gennem passende doser, indtil tilstrækkelig analgesi er nået.

Titreringsmetode

- Den initiale styrke bør være én dosis på 50 mikrogram i et næsebor, og hvis det er nødvendigt, titreres dosis opad gennem rækken af tilgængelige styrker (50, 100 og 200 mikrogram).
- Hvis der ikke opnås tilstrækkelig analgesi, kan der tidligst gives en ny dosis af samme styrke efter 10 minutter.
- Hvert titreringstrin (dosis styrke) bør evalueres over flere episoder.¹

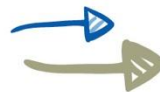


Denne proces bør håndteres af en læge med erfaring i behandling af cancersmerter med opioider.



Vedligeholdelsesbehandling

- Når dosis er blevet fastlagt i henhold til de beskrevne trin på forrige side, bør patienten fastholdes på denne styrke af Instanyl®.
- Hvis patienten har utilstrækkelig smertelindring, kan en gendosering med den samme styrke **tidligst** ske efter 10 minutter.¹



Husk: Instanyl® næsespray dosis styrke kan ikke sammenlignes med andre fentanylprodukter.¹



Dosisjustering

- Generelt bør vedligeholdelsesstyrken for Instanyl® kun øges, hvis en patient har brug for mere end én dosis per gennembrudssmerteepisode i flere på hinanden følgende episoder.
- Justering af baggrundsopioidbehandling skal overvejes efter en revurdering af smerterne, hvis patienten ofte har:
 - Gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer, **eller**
 - Mere end fire episoder med gennembrudssmerter per 24 timer.
- Hvis bivirkningerne er uudholdelige eller vedvarende, bør styrken reduceres, eller behandlingen med Instanyl® erstattes af andre analgetika.¹
- Dosis af Instanyl® eller anden smertestillende medicin kan kun ændres af en kvalificeret læge i overensstemmelse med lokale retningslinjer.



Afbrydelse af behandling

- Behandlingen med Instanyl® bør afbrydes, hvis patienten ikke længere oplever episoder med gennembrudssmerter. Behandlingen af de kroniske baggrundssmerter bør fortsætte som ordineret.
- Hvis det er påkrævet at seponere hele opioidbehandlingen, bør patienten følges tæt af lægen, da gradvis nedadgående opioidtitrering er nødvendig for at undgå risikoen for pludselige abstinenssymptomer.

HVORDAN BRUGES INSTANYL®?

*Opbevaring, sikkerhed og bortskaffelse*

Mind patienten om følgende vigtige opbevaringsbetingelser:

- Opbevar Instanyl® ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses
- Instanyl® bør kun håndteres af patienter eller deres plejere. Rådgiv patienten om aldrig at lade andre håndtere eller bruge produktet
- Opbevar Instanyl® i den ydre karton indtil brug. Opbevar næsesprayen opretstående
- Instanyl® enkeltdosisprayen må ikke tages ud af den børnesikrede blister før patienten skal bruge den
- Gør patienter og deres plejere opmærksomme på faren for børn, hvis de udsættes for Instanyl®.
- Du skal sikre dig, at patienten forstår, at for at undgå tyveri og misbrug til ulovlige formål og andet misbrug skal Instanyl® opbevares et sikkert og passende sted. Fentanyl, som er den aktive ingrediens i Instanyl®, er attraktivt i misbrugsmiljøer. Instruktionerne angående opbevaring bør derfor følges nøje.¹

Rådgiv patienterne om disse yderligere sikkerheds- og bortskaffelsesinstruktioner:

- Åbning og lukning af blisterpakningen for enkeltdosis næsesprayen (se SmPC side 105).
- Information om korrekt bortskaffelse:
 - For enkeltdosis næsesprayen skal alle ubrugte næsesprays eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til de lokale retningslinjer.¹

*Advarsler*

- Uønsket eksponering for Instanyl® betragtes som en medicinsk nødsituation og en potentielt livstruende hændelse.
- Hvis et barn ved et uheld eksponeres for produktet, betragtes det som en medicinsk nødsituation og kan, uden korrekt professionel behandling, have dødelig udgang.
- Sørg for, at apotekspersonalet er opmærksomme på symptomerne ved overdosering/forgiftning med fentanyl og er bekendt med den korrekte procedure for håndtering af dette.
- De mest alvorlige symptomer på overdosering/forgiftning er:
 - Dyb sedation som potentielt kan medføre bevidsthedstab
 - Hypotension
 - Respiratorisk depression som potentielt kan medføre vejrtrækningssvigt
 - Krampeanfald
 - Koma.
- Alle disse symptomer kræver øjeblikkelig lægehjælp.
- Patienter og plejere skal gøres opmærksomme på symptomerne ved overdosering/forgiftning med fentanyl, som beskrevet ovenfor, samt forstå den potentielle alvor og være tilstrækkeligt informerede om, hvad der skal gøres i nødsituationer.
 - Hold øje med tegn på, at patienten muligvis ikke bruger produktet som foreskrevet, og vær opmærksom på de alvorlige risici ved forkert brug, misbrug, medicineringsfejl, overdosering og afhængighed.
- Sørg for, at patienterne også kender til muligheden for misbrug, forkert brug og afhængighed af Instanyl®.¹

For mere information, læs SmPC og indlægssedlen. Brug disse materialer for at sikre, at patienten forstår, hvordan man bruger Instanyl® korrekt.

HVILKE RISICI ER DER FORBUNDET MED OFF-LABEL BRUG AF INSTANYL®?



Vigtigheden af at forebygge off-label brug

- Forskellige fentanylformuleringer har forskellige godkendte indikationer og forskellige styrker. Instanyl® bør kun anvendes i henhold til den godkendte indikation og dosering.
- Brug af Instanyl® på anden måde end den godkendte betragtes som *off-label* brug. Hvis du er bekymret for dette, skal du kontakte den ordinerende læge for at diskutere og forstå *off-label* brug med hensyn til den individuelle patient.
- *Off-label* brug kan antage mange former, herunder ordination:
 - Til en indikation, herunder enhver anden type smerte, akut eller kronisk, end gennembrudssmerter hos cancerpatienter
 - Når patienten ikke får en baggrundsopioidbehandling
 - Med hyppigere dosering end anbefalet
 - Til en person, der er <18 år
 - Af ukendt årsag.
- Hver af disse *off-label* situationer udgør en **risiko** for patienten. I værste fald kan det føre til **afhængighed, overdosering og død**. Risikoen for bivirkninger øges generelt med *off-label* brug. Den ordinerende læge skal nøje fastlægge den bedste metode til at balancere risici og fordele for den enkelte patient.
- Anvendelse i henhold til den godkendte indikation sikrer administration af de bedste kliniske standarder. Det er til enhver tid den ordinerende læges pligt at varetage patientpleje.¹



Medicineringsfejl er også særligt vigtigt at undgå ved ordination af opioider

Medicineringsfejl omfatter:

- Utilsigtet ordinationsfejl
- Administrationsfejl
- Dispenseringsfejl
- Forkert dosis administreret
- Brug af en forkert administrationsvej.

For at nedsætte risikoen for medicineringsfejl er alt pakningsmateriale farvekodet forskelligt for hver af styrkerne.



50 mikrogram

100 mikrogram

200 mikrogram



HVILKE RISICI ER DER FORBUNDET MED OPIOIDAFHÆNGIGHED?



Hvad er opioidafhængighed?

Der forekommer kontinuerligt ny viden om fordele og risici ved opioider. Dette afsnit fremhæver derfor gældende information om en specifik risiko – opioidafhængighed.

- Opioidafhængighed er et 'problematiske mønster af opioidbrug, der fører til klinisk signifikant svækkelse eller uro' (DSM-5).⁴
- Diagnostiske kriterier for opioidafhængighed inkluderer at tage for meget opioid, manglende evne til at begrænse forbrug, trang, negativ effekt på arbejde, hjem eller socialt liv, anvendelse i farlige situationer, anvendelse trods viden om negative virkninger, tolerance og abstinenser.⁴
- Sværhedsgraden af opioidafhængighed bestemmes af antallet af diagnostiske kriterier patienten præsenterer.⁵



Hvem er i risiko for opioidafhængighed?

Følgende patienter kan have øget risiko for opioidafhængighed:



Patienter der overgår til hjemmepleje. Overgangen fra hospital til hjem er vigtig ved smertebehandling og overvågning af potentielle misbrugsrelaterede bivirkninger. Overgangen skal planlægges nøje, så patienterne føler sig styrket til at fortsætte deres behandling, håndtere deres smerter og undgå de risici, der er forbundet med misbrug. Kommunikation og uddannelse er vigtig.



Patienter med personlig eller familier disposition (forældre eller søskende) for enhver stofmisbrugslidelse, herunder alkoholmisbrug. Stofmisbrug er det problematiske mønster af anvendelse af et berusende middel, der fører til klinisk svækkelse eller uro.⁵ Disse patienter kan have øget risiko for yderligere misbrugsproblemer.⁶



Patienter, der er nuværende tobaksbrugere.



Patienter med andre medicinske tilstande. Personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. Alvorlig depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienterne skal overvåges for tegn på stofopsøgende adfærd (f.eks. for tidlig anmodning om receptfornyelse). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). Konsultation med en misbrugsspecialist bør overvejes, hvis patienten har tegn og symptomer på opioidafhængighed.

Kompleksiteten af opioidafhængighed ved kronisk smerte

Kompleksiteten ved behandling af kronisk smerte sammen med risikoen for forkert brug og misbrug udgør nogle specifikke udfordringer.

Nogle af kriterierne for opioidafhængighed kan være vanskelige at skelne fra adfærd, som man normalt kan forvente hos en patient, der får opioidbehandling for kronisk smerte. Faktisk er nogle af abstinenssymptomerne også bivirkninger, der er rapporteret efter brug af Instanyl® (f.eks. rødmen, søvnløshed, sved).¹ Derudover kan en patient søge yderligere smertestillende medicin, fordi den underliggende sygdom faktisk skrider frem.

På trods af kompleksiteten, er det vigtigt at være opmærksom på tegn på opioidafhængighed, fordi genkendelsen i sidste ende vil hjælpe patienten. F.eks. er tolerance (behovet for mere medicin for at opnå den samme effekt) og abstinenser, kriterier der er forbundet med opioidafhængighed. En patient, der oplever abstinenssymptomer, kan klage over kvalme og opkastning, angst, søvnløshed, rødmen og kulderystelser, sved, muskelkrampe, vandigt udflåd fra øjne og næse og/eller diarré.⁷ Se ikke på kriterierne for opioidafhængighed isoleret. Del i stedet dine tanker med både lægen og patienten efter behov.

Patientens lindring og komfort skal være en holistisk tilgang, herunder ikke-medicinsk behandling. Overvej alle de faktorer, der kan påvirke patientens smerte, og deres behandlingsrelaterede adfærd.

Vigtigst:

*Hvis du tror, at en patient kan have et problem med sin behandling, skal du straks kontakte patientens ordinerende læge. Tilskynd patienten til regelmæssigt at tale med sin læge om, hvordan behandlingen går. Indberet ethvert kendt off-label brug, forkert brug eller misbrug ud fra de lokale retningslinjer for bivirkningsindrapportering via:
Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk*

*Kommunikation er vigtig for at håndtere smerte og reducere risiko*

- På grund af det komplekse forhold mellem smerte, cancer og opioidafhængighed er en tydelig og åben kommunikation med patienter og plejere vigtig.
- Tilskynd patienterne til at stille spørgsmål og udtrykke eventuelle bekymringer, de har om brug af opioid.
- Hjælp dem til at forstå fordelene ved korrekt brug af Instanyl® mod cancergennembrudssmerter, og sørg for, at de forstår mulige bivirkninger.
- Brug en støttende, ikke-fordømmende tone, når du rådgiver patienter om brug af opioid. Anerkend at smerte kan virke invaliderende, og betragt ikke enkeltstående risikofaktorer isoleret.
- Kommunikation med patientens ordinerende læge er også vigtig. At stille spørgsmål og udtrykke bekymring kan forbedre patientens smertebehandling, minimere effekten af bivirkninger eller redde livet for en patient med risiko for opioidafhængighed. Indberet enhver bekymring.
- Brug patientvejledningen. Patientvejledningen kan hjælpe med til at guide samtaler om de vigtige fordele og risici ved Instanyl®. Disse vejledninger kan bestilles hos Takeda Pharma A/S, MedInfoEmea@takeda.com
- Vejledningen kan også downloades på <https://www.takeda.com/da-dk/hvad-vi-laver/sporg-om-medicin-og-bivirkninger/lagemidler-med-uddannelsesmateriale/instanyl/>, hvor der også er en nyttig patientvideo om Instanyl®



INSTANYL® ENKELTDOSIS NÆSESPRAY

UDLEVERINGSTJEKLISTE

Alle nedenstående punkter bør gennemgås før udlevering af Instanyl® enkelt dosis næsespray:

- Sørg for, at alle forhold i den godkendte indikation er opfyldt. Instanyl® bør kun ordineres til behandling af gennembrudssmerter hos voksne, der i forvejen er i vedligeholdelses-behandling med opioider for kroniske cancersmerter. Hvis du er i tvivl om en afvigelse mellem produktinformationen og ordinerende læges anmodning, skal du kontakte den ordinerende læge for afklaring.
- Udlever patientvejledning for brug af næsespray til patient og/eller plejer
- **Kun for enkelt dosis næsespray:** Informer patienten/plejeren om at næsesprayeren er til engangsbrug (hver næsespray indeholder kun en dosis, og stemplet skal først trykkes i bund, når spidsen er indsat i næsen; den skal ikke testes før brug).
- Sørg for at patienten/plejeren læser den indlægsseddel, der er i pakningen med Instanyl® enkelt dosis næsespray.
- Udlever Instanyl® patientvejledningen til patienten/plejeren.
- Forklar patient/plejer hvordan man åbner den børnesikrede blisterpakning for enkelt dosis Instanyl® som beskrevet i patientvejledningen 'Hvad er Instanyl®? Hvordan bruger jeg det?' Forklar risikoen ved at bruge mere Instanyl® end anbefalet.
- Forklar tegnene på fentanyl overdosis og behovet for øjeblikkelig lægehjælp for patienten/plejeren.
- Forklar sikker opbevaring og behovet for at opbevare Instanyl® utilgængeligt for børn.
- Forklar hvordan man korrekt bortskaffer Instanyl® enkelt dosis næsespray. Tilskynd patienten/plejeren til at tale med lægen om baggrunds- og gennembrudssmerter og patientens brug af opioider.

Dette og andet undervisningsmateriale kan rekvireres hos

Takeda Pharma A/S
MedInfoEmea@takeda.com

Eller hentes digitalt på
<https://www.takeda.com/da-dk/hvad-vi-laver/sporg-om-medicin-og-bivirkninger/lagemidler-med-uddannelsesmateriale/>





Intranasal fentanyl SPRAY
INSTANYL[®]

Referencer: **1.** Instanyl[®] Nasal Spray — Summary of Product Characteristics (SmPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/instanyl-epar-product-information_en.pdf. [Add date of finalized version] **2.** Caraceni A, Shkodra M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers*. 2019;11:510. doi:10.3390/cancers11040510. **3.** Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166–iv191. **4.** Centers for Disease Control and Prevention. Web site. Module 5. Assessing and addressing opioid use disorder (OUD). <https://www.cdc.gov/drugoverdose/training/oud/accessible/index.html>. Accessed on 31 March 2020. **5.** National Institute on Drug Abuse (NIDA). The science of drug use and addiction: the basics. Last updated July 2018. <https://www.drugabuse.gov/publications/media-guide/science-drug-use-addiction-basics>. Accessed on 31 March 2020. **6.** Klimas J, Gorfinkel L, Fairbairn N, et al. Strategies to identify patient risks of prescription opioid addiction when initiating opioids for pain: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e193365. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.3365. **7.** Clinical guidelines for withdrawal management and treatment of drug dependence in closed settings. Geneva: World Health Organization (WHO); 2009. **4.** Withdrawal management. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310652/>. Accessed on 31 March 2020.

