

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за фентанил (трансдермални пластири, инжекционен разтвор - само продукти, разрешени по национална процедура, научните заключения са, както следва:

В рамките на настоящия отчетен период на ПАДБ има важни актуализации, свързани с безопасността, в продуктова информация (ПИ) на фентанил трансдермални пластири по отношение на риска от злоупотреба, зависимост и симптоми на отнемане, включително засилено предупреждение относно разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (opioid use disorder, OUD). Предполага се, че фентанил инжекционен разтвор (i.v. и i.m.) е предназначен за спешна и краткотрайна употреба. Като се вземе предвид обаче потенциалът за неправилна употреба и злоупотреба и на фентанил цитрат, от ПРУ на фентанил инжекционен разтвор също се иска да се приложи засилено предупреждение за OUD в т. 4.4 на КХП, като листовката трябва да бъде изменена съответно.

В множество случаи в ЕИП (повечето от тях не са сериозни) се съобщават предпочитаните термини (ПТ) „проблем с адхезията на продукта“ и „проблем с адхезията на изделието“ при фентанил трансдермални пластири. Преглед на случаите на проблеми с адхезията на пластира води до заключението, че пациентите трябва да са информирани, че болката може внезапно да се засили, ако пластирът вече не прилепва добре или е паднал и че в такъв случай пластирът трябва да се замени.

Въз основа на наличните данни от литературата за фентанил и опиоидите като клас, лекарствите и пациентите трябва да се предупредят, че взаимодействието между фентанил и габапентиноиди при съпътстваща употреба на тези средства, потискащи централната нервна система (ЦНС) увеличава риска от седиране, респираторна депресия, кома и смърт. В одобрения в ЕС КХП на Lyrica (прегабалин) и Neurontin (габапентин) рискът от респираторна депресия при едновременно употреба на опиоиди е вече отбелязан в точка 4.4 и съответната информация за безопасност за този адитивен ефект е включена също и в точка 4.5. И в Нидерландия в точка 4.5 на КХП на продукти, съдържащи оксикодон (т.е. иновативни продукти), прегабалин и габапентин са включени като антиепилептици, които може да предизвикат потискане на ЦНС, като има предупреждение за комбинацията им. Подобна актуализация трябва да се приложи и за продукти с трансмукозен път на приложение, съдържащи фентанил.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за фентанил (трансдермални пластири, инжекционен разтвор - само продукти, разрешени по национална процедура) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) фентанил (трансдермални пластири, инжекционен разтвор - само продукти, разрешени по национална процедура), е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи фентанил (трансдермални пластири, инжекционен разтвор - само продукти, разрешени по национална процедура, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)>

Кратка характеристика на продукта

PRAC заключава, че ПИ на фентанил трансдермални пластири на всички ПРУ трябва да се измени както следва:

-Актуализация на точка 4.5 от КХП, за да се добави адитивен ефект на габапентиноиди при потискане на ЦНС. Листовката трябва да се актуализира съответно.

-Актуализация на точка 3 в листовката, като се добави информацията относно липсата на ефикасност при отлепване на пластира.

PRAC заключава, че ПИ на фентанил инжекционен разтвор на всички ПРУ трябва да се измени както следва:

-Актуализация на точка 4.4 на КХП, като се добави кратко предупреждение относно разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (OUD). Листовката трябва да се актуализира съответно.

-Актуализация на точка 4.5 на КХП, като се добави адитивен ефект на габапентиноиди при потискане на ЦНС. Листовката трябва да се актуализира съответно.

Препоръчват се следните промени в продуктова информация на лекарствените продукти, съдържащи активното вещество фентанил (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~):

Кратка характеристика на продукта

Необходимо изменение на КХП на фентанил трансдермални пластири:

Точка 4.5

Централно действащи лекарствени продукти/средства, потискащи централната нервна система (ЦНС), включително алкохол и наркотични лекарства, потискащи ЦНС

Едновременната употреба на < продукт > с други средства, потискащи централната нервна система (включително бензодиазепини и други седативи/хипнотици, опиоиди, общи анестетици, фенотиазини, транквилизатори, седативни антихистамини, алкохол и наркотични лекарства, потискащи ЦНС), ~~и~~ релаксанти на скелетната мускулатура и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да доведе до респираторна депресия, хипотония, дълбока седация, кома или смърт.

Необходимо изменение на КХП на фентанил инжекционен разтвор:

- Точка 4.4

Лекарствена зависимост и потенциал за злоупотреба

Толерантност и разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

След многократно приложение на опиоиди може да се развият толерантност, физическа зависимост и психична зависимост. ~~Рисковете са повишени при пациенти с лична анамнеза за злоупотреба с вещества (включително злоупотреба или пристрастяване към лекарства или алкохол).~~

Многократната употреба на опиоиди може да доведе до разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (OUD). Злоупотреба или съзнателна неправилна употреба на опиоиди може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD е повишен при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя/сестри) за разстройство, дължащо се на употребата на вещества (включително злоупотреба с алкохол), при пациенти, понастоящем използващи тютюневи продукти, или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. голяма депресия, тревожност и личностни разстройства).

- Точка 4.5

ПРУ трябва да добавят **габапентиноиди (габапентин и прегабалин)** към съществуващото предупреждение относно лекарствата, които могат да потенцират респираторна депресия от опиоиди, в точката за взаимодействия, напр.:

“Лекарства като барбитурати, бензодиазепини или сродни лекарства, невролептици, общи анестетици, **габапентиноиди (габапентин и прегабалин)** и други неселективни средства, потискащи ЦНС (напр. алкохол) може да потенцират респираторна депресия от опиоиди.”

Листовка

Необходимо изменение на листовката на **фентанил трансдермални пластири**:

- Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете < продукт >

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате:

- Други лекарства за болка, като например други опиоидни обезболяващи (като бупренорфин, налбуфин или пентазоцин) **и някои обезболяващи за неврологична болка (габапентин и прегабалин).**
- Точка 3 Как да използвате < продукт >

Ако болката Ви се влоши

- **Ако болката Ви внезапно се влоши след поставяне на последния пластир, трябва да проверите пластира. Ако той вече не прилепва добре или се е отлепил, трябва да го замените (Вижте също и точка „Ако пластирът се отлепи“)**
- Ако болката Ви се влоши **с времето**, докато използвате тези пластири, Вашият лекар може да опита пластир с по-голямо количество на активното вещество или да Ви даде допълнителни обезболяващи (или и двете).
- Ако повишаването на количеството на активното вещество на пластира не помогне, Вашият лекар може да реши да спре употребата на пластирите.

Необходимо изменение на листовката на **продукти с фентанил инжекционен разтвор**:

- Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [продукт с фентанил инжекционен разтвор]

Предупреждения и предпазни мерки

Махнете това (или подобно) предупреждение, ако го има:

~~Кажете на Вашия лекар, ако някога сте злоупотребили или сте били зависими от опиоиди, алкохол, лекарства, отпускани по рецепта, или незаконни наркотици.~~

Махнете това (или подобно) предупреждение, ако го има: ~~Многократната употреба на продукта може да доведе до намалена ефективност на лекарството (Вие привиквате към него) или ставате зависими от него.~~

Кажете на Вашия лекар, преди да използвате [продукт с фентанил инжекционен разтвор], ако:
[...]

- Вие или някой член на Вашето семейство някога е злоупотребявал или е бил зависим от алкохол, лекарства, отпускани по рецепта, или незаконни наркотици (“пристрастяване”).

- сте пушач

- някога сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или разстройство на личността) или сте лекувани от психиатър за други психични заболявания.

[...]

Многократната продължителна употреба на опиоидни обезболяващи може да доведе до намалена ефективност на лекарството (Вие привиквате към него). Тя може да доведе също и до зависимост и злоупотреба, което може да стане причина за животозастрашаващо предозиране. Ако се притеснявате, че може да станете зависими от [продукт, съдържащ фентанил], важно е да се консултирате с Вашия лекар.

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате:

- Някои обезболяващи за неврологична болка (габапентин и прегабалин).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	декември 2021 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	31 януари 2022 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	31 март 2022 г.