

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 продукт, разрешен по национална процедура), научните заключения са, както следва:

По отношение на фентанил трансдермални пластири през последните седем години в рамките на ЕИП се наблюдава тенденция на увеличаване на честотата на съобщаване на случаи на злоупотреба/неправилна употреба и зависимост. В настоящия отчетен период на ПАДБ честотата на съобщаване на случаи в ЕИП не се увеличава допълнително, но и не намалява в сравнение с предходния едногодишен период. За да се постигне тенденция на намаляване на честотата на съобщаване, се счита, че са необходими нови мерки за свеждане на риска до минимум с цел подобряване на допълнителната осведоменост и разпознаване на риска от разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (OUD). За риска от случайна употреба и поглъщане се изисква актуализиране на данните върху опаковката. През последните 5 години се съобщават 10 случая на летален изход при кърмачета. Случайна експозиция/случайно предозиране обаче не се наблюдава само при деца, а и при възрастни. Съобщено е и за летални случаи, дължащи се на случайна експозиция при възрастни. Хората в старческа възраст например също може да са изложени на особен риск. Поради това PRAC препоръчва да се постави предупреждение върху вторичната опаковка (и първичната опаковка) по отношение на случайната употреба и поглъщане.

По отношение на препоръките към предписващите специалисти (точки 4.2 и 4.4 от КХП) в медицинската практика е налице консенсус относно необходимостта от определяне на целите на лечението и схема за преустановяване на лечението, както и това пациентите да са запознати с риска и признаците на OUD преди и по време на лечението (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Необходима е редовна преоценка по време на опиоидната терапия, като се имат предвид потенциалните промени в съотношението полза/риск на ниво пациент. За да се създаде още по-голяма осведоменост сред пациентите и болногледачите, листовката се актуализира с признаците за OUD въз основа на критериите по DSM-5 за разстройства, дължащи се на употреба на вещества. Предлага се актуализиране на т. 4.8 от КХП, за да се приведе тази точка в съответствие с актуализираната информация относно безопасността в точка 4.4. Въпреки че зависимостта и поносимостта вече са описани под таблицата на нежеланите лекарствени реакции в точка 4.8, тези термини трябва също да бъдат включени в самата таблица в категория „с неизвестна честота. Листовката трябва да бъде съответно актуализирана.

Всички притежатели на разрешение за употреба на фентанил трансдермални пластири трябва да актуализират точки 4.2, 4.4 и 4.8 от КХП и свързаните точки от листовката, за да се сведе допълнително рискът от OUD до минимум. Ако все още не са го направили, ПРУ трябва да включат условието за безопасно и сигурно съхранение в продуктова информация на фентанил трансдермалните пластири в съответствие с продуктова информация на Durogesic.

Общите доказателства (включително най-малко два случая на обоснована, възможна причинно-следствена връзка с предозиране на фентанил) са достатъчни, за да подкрепят връзката между токсична левкоенцефалопатия и предозиране на фентанил. Предложени са възможни основни механизми, но е необходимо да бъдат допълнително изяснени. За всички продукти, обхванати от настоящата единна оценка на периодичен актуализиран доклад за безопасност (PSUSA), PRAC препоръчва изменение на точка 4.9 от КХП. Листовката трябва да бъде съответно актуализирана.

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 продукт, разрешен за употреба на национална процедура) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) фентанил (трансдермални пластири, инжекционен разтвор – само продукт, разрешен за употреба на национална процедура), е непроменено с предложените промени в продуктовата 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 продукт, разрешен за употреба на национална процедура), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури за 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)

Фентанил трансдермални пластири (всички ПРУ):

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2

Трябва да се добави следният текст относно продължителността и целите на лечението. Като указание за листовката на Durogesic и хармонизираните листовки на други фентанил трансдермални пластири, този текст трябва да се постави преди вече съществуващия текст, свързан с преустановяване на лечението:

Продължителност и цели на лечението

Преди започване на лечение с <фентанил трансдермален пластир> с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечението, включително продължителност и цели на лечението, както и схема за преустановяване на лечението в съответствие с ръководствата за лечение на болка. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се обмисли възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Преустановяване на употребата на <фентанил трансдермален пластир>

<.....>

- Точка 4.4

Ако все още не е направено, добавете следния текст относно условията на съхранение:

Поради рисковете, включително от летален изход, свързани със случайно поглъщане, неправилна употреба и злоупотреба, пациентите и техните болногледачи, трябва да бъдат посъветвани да съхраняват <фентанил трансдермален пластир> на безопасно и сигурно място, което е недостъпно за други лица.

Дългосрочни ефекти на лечението и толеранс

При всички пациенти е възможно да се развие толеранс към аналгетичното действие, хипералгезия, физическа зависимост и психична зависимост при многократно прилагане на опиоиди, а по отношение на някои нежелани реакции, като индуцирана от опиоиди констипация, се развива непълен толеранс. По-специално при пациенти с хронична болка, която не е свързана с рак, се съобщава, че е възможно те да не усетят значително подобрение в интензитета на болката от продължително лечение с опиоиди в дългосрочен план. **По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението (вж. точка 4.2).** Препоръчва се да се прави преоценка на целесъобразността на продължителната употреба на DUROGESIC винаги при подновяване по лекарско предписание за пациентите. Когато се вземе решение, че няма полза от продължаване на лечението, за преодоляване на симптомите на абстиненция трябва да се приложи титриране с постепенно намаляване на дозата.

Не прекратявайте рязко лечението с <фентанил трансдермален пластир> при пациенти, които

имат физическа зависимост от опиоиди. Синдром на абстиненция може да възникне при рязко спиране на лечението или намаляване на дозата.

Съобщавано е, че бързото намаляване на дозата <фентанил трансдермален пластир> при пациент, който има физическа зависимост от опиоиди, може да доведе до сериозни симптоми на абстиненция и недобре контролирана болка (вж. точка 4.2 и точка 4.8). Когато пациентът вече не се нуждае от лечение, се препоръчва постепенно намаляване на дозата, за да се сведат до минимум симптомите на абстиненция. Намаляването на дозата може да отнеме от седмици до месеци.

Синдромът на опиоидна абстиненция се характеризира с всички изброени по-долу признаци или с някои от тях: безпокойство, лакримация, ринорея, прозяване, изпотяване, втрисане, мигалгия, мидриаза и сърцебиене. Могат да се развият и други симптоми като раздразнителност, възбуда, тревожност, хиперкинезия, тремор, слабост, безсъние, анорексия, коремни спазми, гадене, повръщане, диария, повишено кръвно налягане, повишена дихателна или сърдечна честота.

Разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Многократната употреба на <име на продукта> може да доведе до разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (OUD). **По-висока доза и по-голяма продължителност на опиоидната терапия могат да увеличат риска от развитие на OUD.** Злоупотребата със или умишлената неправилна употреба на DUROGESIC може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за разстройства, дължащи се на употреба на вещества (включително разстройство, дължащо се на употреба на алкохол), при пациенти, понастоящем използващи тютюневи продукти или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и личностни разстройства).

Преди започване на лечение с <фентанил трансдермален пластир> и по време на лечението с пациента трябва се обсъдят целите на лечението и схема за преустановяване (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва да бъде информиран и за рисковете и признаците на OUD. Ако се появят такива признаци, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар.

Пациентите, лекувани с опиоидни лекарства, трябва да се наблюдават за признаци на OUD, като например поведение, свързано със засилено търсене на лекарството (напр. търсене на лекаря за по-ранно изписване на лекарството), особено при пациенти с повишен риск. Това включва преглед на съпътстващите опиоидни и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости. Ако се наложи, приемът на опиоиди трябва да се прекрати (вж. точка 4.4).

• Точка 4.8

Лекарствен толеранс и зависимост трябва да бъдат включени в таблицата на нежелани реакции. Тези термини трябва да бъдат включени в СОК „Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение“ и в СОК „Психични нарушения“, в категория „с неизвестна честота“.

Описанието на тези нежелани реакции под тази таблица трябва да се измени, както следва:

~~При многократно използване на DUROGESIC могат да се развият поносимост, физическа и психологическа зависимост (вж. точка 4.4).~~

Толеранс

При многократно приложение може да се развие толеранс.

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на <фентанил трансдермален пластир> може да доведе до лекарствена зависимост дори и в терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на опиоидната терапия (вж. точка 4.4).

Точка 4.9

Симптоми и признаци

<....>

Проявите на предозиране на фентанил са продължение на фармакологичните му действия, като най-сериозният ефект е затруднено дишане. **При предозиране на фентанил е наблюдавана и токсична левкоенцефалопатия.**

Листовка

- Точка 2 от листовката Какво трябва да знаете, преди да приемете/използвате <фентанил трансдермален пластир>

Към предупреждението (в карето) трябва да се добави следният текст (ако все още не е направено):

Предупреждения и предпазни мерки

- **Съхранявайте това лекарство на безопасно и сигурно място, където други хора не могат да имат достъп до него — за повече информация вижте точка 5.**

Следните съществуващи текстове трябва да бъдат премахнати (ако има такива):

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство, ако някое от следните се отнася за Вас — може да се наложи Вашият лекар да Ви прегледа по-обстойно, ако:

- (...)
- ~~Вие или някой от Вашето семейство някога сте злоупотребявали или сте били зависими от алкохол, лекарства, отпускани по лекарско предписание, или незаконни наркотици („пристрастяване“).~~
- ~~Сте пушач.~~
- ~~Някога сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или личностно разстройство) или сте били лекувани от психиатър във връзка с други психични заболявания.~~

(...)

Съществуващият текст трябва да бъде премахнат (ако е наличен):

Нежелани реакции и фентанил трансдермален пластир

Многократното приложение на пластирите в дългосрочен план може да намали ефективността на лекарството (можете да свикнете с него или да станете по-чувствителни на болка) или може да станете зависими от него. Увеличаването на дозата на пластирите може да спомогне за допълнително намаляване на болката Ви за известно време, но може и да Ви навреди. Ако забележите, че ефективността на Вашето лекарство намалява, говорете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е по-добре да увеличите дозата, или постепенно да намалите употребата на DUROGESIC. Освен това, ако имате опасения, че може да станете зависими, можете да се консултирате с Вашия лекар по този въпрос.

Новите текстове, свързани с толеранс, OUD и случайно предозиране, трябва да бъдат включени, както е посочено по-долу (част от съществуващия текст трябва да се запази). Ето защо новите предупреждения, свързани с толеранс и OUD, които трябва да бъдат включени в точка 2 от листовката, трябва да предхождат параграфа относно „Симптоми на абстиненция при спиране на <фентанил трансдермален пластир>“, ако има такъв. Параграфът трябва поне да предхожда точката от листовката „Други лекарства и <фентанил трансдермален пластир>“.

Предупреждението трябва да гласи следното:

Дългосрочна употреба и поносимост

Това лекарство съдържа фентанил, който е опиоидно лекарство. Многократната употреба на опиоидни болкоуспокояващи може да доведе до намаляване на ефективността на лекарствения продукт (привиквате към него, което е известно като лекарствен толеранс). Освен това, докато използвате <фентанил трансдермален пластир>, може да станете по-чувствителни на болка. Това се нарича хипералгезия. Увеличаването на дозата на пластирите може да спомогне за допълнително намаляване на болката Ви за известно време, но може и да Ви навреди. Ако забележите, че ефективността на Вашето лекарство намалява, говорете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е по-добре да увеличите дозата, или постепенно да намалите употребата на <фентанил трансдермален пластир>.

Зависимост и пристрастяване

Многократната употреба на <име на продукта> може да доведе също до зависимост, злоупотреба и пристрастяване, които могат да доведат до животозастрашаващо предозиране. Рискът от тези нежелани реакции може да се увеличи при по-висока доза и по-голяма продължителност на употреба. Зависимостта или пристрастяването може да Ви накарат да почувствате, че вече не можете да контролирате количеството лекарство, което трябва да приемате, или колко често трябва да го приемате. Може да почувствате, че трябва да продължите да използвате лекарството си дори когато то не помага за облекчаване на болката Ви.

Рискът от зависимост или пристрастяване е различен за различните хора. Може да имате по-голям риск от зависимост или пристрастяване към <фентанил трансдермален пластир>, ако:

- при Вас или при някой от Вашето семейство някога е имало злоупотреба или зависимост от алкохол, лекарства, отпускани по лекарско предписание, или

незаконни вещества („пристрастяване“)

- сте пушач
- някога сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или личностно разстройство) или сте били лекувани от психиатър във връзка с други психични заболявания.

Ако забележите някои от следните признаци при употребата на <фентанил трансдермален пластир>, това може да е признак, че сте развили зависимост или сте прирастени.

- Изпитвате необходимост да използвате лекарството по-дълго, отколкото Ви е посъветвал Вашия лекар
- Изпитвате необходимост да използвате повече от препоръчителната доза
- Използвате лекарството по причини, различни от тези, за които Ви е предписано, например „за успокояване“ или „за подпомагане на съня“
- Правили сте многократни неуспешни опита за спиране или контрол на употребата на лекарството
- Когато спрете да приемате лекарството, не се чувствате добре и отново се чувствате по-добре, ако използвате лекарството („ефекти на абстиненция“)

Ако забележите някои от тези признаци, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите най-добрия за Вас начин на лечение, включително кога е подходящо да спрете и как да го спрете безопасно.

- Точка 3 от листовката. Как да използвате <фентанил трансдермален пластир>

Преди започване на лечението и редовно по време на лечението Вашият лекар ще обсъжда с Вас също какво можете да очаквате от употребата на <фентанил трансдермален пластир>, кога и колко време трябва да го приемате, кога да се свържете с Вашия лекар и кога да го спрете (вижте също точка 2, симптоми на абстиненция при спиране на <фентанил трансдермален пластир>).

- Точка 4 от листовката. Възможни нежелани реакции

Добавяне на нежеланата реакция **зависимост** в категория „с неизвестна честота“ към списъка на нежеланите лекарствени реакции, както следва:

- Можете да развиете зависимост от <фентанил трансдермален пластир> (вижте точка 2).

Настоящият текст под списъка на нежеланите лекарствени реакции трябва да бъде леко изменен:

Многократното приложение на пластирите **може да** намали ефективността на лекарството (може да привикнете към него или да станете по-чувствителни на болка) или **може да** развиете зависимост от него.

Освен това параграфът относно предозиране трябва да се актуализира:

Предозирането може да доведе до:

<....>

Признаците на предозиране включват затруднено дишане или повърхностно дишане, умора, прекомерна сънливост, неспособност за ясно мислене, ходене или нормално говорене и примаяване, замаяност или обърканост. **Предозирането може да доведе и до мозъчно нарушение, известно като токсична левкоенцефалопатия.**

- **Точка 5 от листовката. Къде трябва да съхранявате пластирите**

В случай че текстът по-долу не е включен, включете следните условия на съхранение:

Съхранявайте това лекарство на безопасно и сигурно място, където други хора не могат да имат достъп до него. То може да причини сериозна вреда и да бъде фатално за хора, които може да приемат това лекарство случайно или умишлено, без то да им е предписано.

Данни върху вторичната опаковка

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА — КАРТОНЕНА КУТИЯ

Трябва да се добави следното предупреждение (мястото и дизайнът трябва да се съгласуват с националните компетентни органи):

Случайната употреба или поглъщане могат да бъдат фатални

Данни върху вторичната опаковка

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Ако пространството позволява, трябва да се добави следното предупреждение:

Случайната употреба или поглъщане могат да бъдат фатални

Инжекционен разтвор на фентанил (всички ПРУ):

- Точка 4.9 от КХП

Трябва да се добавят следните симптоми на предозиране:

При предозиране на фентанил е наблюдавана токсична левкоенцефалопатия.

- Точка 2 от листовката. Какво трябва да знаете, преди да използвате <инжекционен разтвор на фентанил>

Предупреждения и предпазни мерки

Премахнете термина „дългосрочна“ в съответствие с текста в КХП:

Многократната ~~дългосрочна~~ употреба на опиоидни болкоуспокояващи може да доведе до намаляване на ефективността на лекарствения продукт (привикватے към него). Тя може също така да доведе до зависимост и злоупотреба, които могат да доведат до животозастрашаващо предозиране. Ако имате опасения, че можете да станете зависими от [продукт, съдържащ фентанил], е важно да се консултирате с Вашия лекар.

- Точка 3 от листовката. Как да прилагате <фентанил инжекционен разтвор>

Трябва да се добави следният симптом на предозиране (и неговото значение):

Мозъчно нарушение (известно като токсична левкоенцефалопатия)

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	декември 2022 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	30 януари 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	30 март 2023 г.