

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη φαιντανύλη (διαδερμικά έμπλαστρα, ενέσιμο διάλυμα - εθνικά εγκεκριμένο προϊόν μόνο), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Εντός της τρέχουσας περιόδου ΕΠΠΑ υπήρξαν σημαντικές επικαιροποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος για την ασφάλεια των διαδερμικών εμπλάστρων φαιντανύλης όσον αφορά στον κίνδυνο κατάχρησης, εξάρτησης και απόσυρσης, συμπεριλαμβανομένης μιας εντονότερης προειδοποίησης σχετικά με τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών (opiod use disorder, OUD). Θεωρείται ότι το ενέσιμο διάλυμα φαιντανύλης (ενδοφλέβιας και ενδομυϊκής χρήσης) προορίζεται για οξεία και μικρής διάρκειας χρήση. Λαμβάνοντας, ωστόσο, υπόψη το ενδεχόμενο εσφαλμένης χρήσης και κατάχρησης και για την κιτρική φαιντανύλη, ζητείται από τους ΚΑΚ του ενέσιμου διαλύματος φαιντανύλης να εφαρμόσουν επίσης μια εντονότερη προειδοποίηση για την OUD στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ, ενώ και το ΦΟΧ πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως.

Πολυάριθμα περιστατικά στον ΕΟΧ (τα περισσότερα από αυτά μη σοβαρά) ανέφεραν τους Προτεινόμενους Όρους ζήτημα με την προσκόλληση του προϊόντος και ζήτημα με την προσκόλληση της συσκευής με τα διαδερμικά έμπλαστρα φαιντανύλης. Η επανεξέταση των περιστατικών με ζητήματα προσκόλλησης των εμπλάστρων οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το άλγος τους μπορεί να επιδεινωθεί ξαφνικά εάν το έμπλαστρό τους δεν κολλάει πλέον καλά ή έχει ξεκολλήσει και ότι σε μια τέτοια περίπτωση το έμπλαστρο πρέπει να αντικατασταθεί.

Με βάση τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά στοιχεία για τη φαιντανύλη και τα οπιοειδή ως κατηγορία, οι ιατροί και οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για την αλληλεπίδραση ανάμεσα στη φαιντανύλη και τα γκαμπαπεντινοειδή, καθώς η ταυτόχρονη χρήση αυτών των κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κόματος και θανάτου. Στις Ευρωπαϊκές ΠΧΠ του Lyrica (πρεγκαμπαλίνη) και του Neurontin (γαμπαπεντίνη), ο κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής με την ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών επισημαίνεται ήδη στην παράγραφο 4.4, ενώ οι σχετικές πληροφορίες ασφάλειας αναφορικά με αυτή την αθροιστική επίδραση περιλαμβάνονται και στην παράγραφο 4.5. Επίσης, στην παράγραφο 4.5 της Ολλανδικής ΠΧΠ για προϊόντα που περιέχουν οξυκωδόνη (δηλ. καινοτόμα προϊόντα), η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη περιλαμβάνονται ως αντιεπιληπτικά που μπορούν να προκαλέσουν καταστολή του ΚΝΣ και υπάρχει προειδοποίηση για αυτά σε περίπτωση συνδυασμού. Παρόμοια επικαιροποίηση θα πρέπει να εφαρμοστεί και για τα προϊόντα φαιντανύλης με διαβλεννογόνο οδό χορήγησης.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη φαιντανύλη (διαδερμικά έμπλαστρα, ενέσιμο διάλυμα - εθνικά εγκεκριμένο προϊόν μόνο), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) φαιντανύλη (διαδερμικά έμπλαστρα, ενέσιμο διάλυμα - εθνικά εγκεκριμένο προϊόν μόνο) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φαιντανύλη (διαδερμικά έμπλαστρα, ενέσιμο διάλυμα - εθνικά εγκεκριμένο προϊόν μόνο) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα Κράτη Μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για τα διαδερμικά έμπλαστρα φαιντανύλης όλων των ΚΑΚ πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

-Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.5 της ΠΧΠ για την προσθήκη μνείας αναφορικά με την αθροιστική επίδραση των γκαμπαπεντινοειδών στην καταστολή του ΚΝΣ. Το ΦΟΧ πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

-Επικαιροποίηση της παραγράφου 3 του ΦΟΧ για την προσθήκη πληροφοριών αναφορικά με την έλλειψη αποτελεσματικότητας αν ξεκολλήσει το έμπλαστρο.

Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για το ενέσιμο διάλυμα φαιντανύλης όλων των ΚΑΚ πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

-Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ για την προσθήκη μιας συνοπτικής προειδοποίησης αναφορικά με τη Διαταραχή Χρήσης Οπιοειδών (Opioid use disorder, OUD). Το ΦΟΧ πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

-Επικαιροποίηση της παραγράφου 4.5 της ΠΧΠ για την προσθήκη μνείας αναφορικά με την αθροιστική επίδραση των γκαμπαπεντινοειδών στην καταστολή του ΚΝΣ. Το ΦΟΧ πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία φαιντανύλη (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Αλλαγή που ζητήθηκε για την ΠΧΠ των διαδερμικών εμπλάστρων φαιντανύλης:

Παράγραφος 4.5

Κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα/κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ και των κατασταλτικών του ΚΝΣ ναρκωτικών φαρμάκων

Η ταυτόχρονη χρήση του < προϊόν > με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων των βενζοδιαζεπινών και άλλων κατασταλτικών/υπνωτικών, οπιοειδών, γενικών αναισθητικών, φαινοθειαζινών, ηρεμιστικών, κατασταλτικών αντισταμινικών, αλκοόλ και κατασταλτικών του ΚΝΣ ναρκωτικών φαρμάκων), ~~και~~ μυοχαλαρωτικά των σκελετικών μυών και γκαμπαπεντινοειδή (γκαμπαπεντίνη και προεγκαμπαλίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική καταστολή, υπόταση, έντονη καταστολή, κώμα ή θάνατο.

Αλλαγή που ζητήθηκε για την ΠΧΠ του ενέσιμου διαλύματος φαιντανύλης:

- Παράγραφος 4.4

Φαρμακευτική εξάρτηση και πιθανότητα κατάχρησης

Ανοχή και Διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Ανοχή, σωματική εξάρτηση και ψυχολογική εξάρτηση μπορεί να αναπτυχθούν μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση των οπιοειδών. Οι κίνδυνοι είναι αυξημένοι για ασθενείς με προσωπικό ιστορικό κατάχρησης ουσιών (περιλαμβανομένης της κατάχρησης ή του εθισμού στο αλκοόλ).

Η επαναλαμβανόμενη χρήση των οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε Διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Η κατάχρηση ή η εκούσια εσφαλμένη χρήση των οπιοειδών μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία και/ή θάνατο. Ο κίνδυνος εμφάνισης OUD είναι αυξημένος σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό (γονείς ή αδέρφια) ιστορικό διαταραχών χρήσης ουσιών (συμπεριλαμβανομένης διαταραχής κατανάλωσης αλκοόλ), σε ενεργούς καπνιστές ή σε ασθενείς με προσωπικό ιστορικό άλλης διαταραχής ψυχικής υγείας (π.χ. μείζονα κατάθλιψη, άγχος και διαταραχές προσωπικότητας).

- Παράγραφος 4.5

Οι ΚΑΚ πρέπει να προσθέσουν τα **γκαμπαπεντινοειδή (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη)** στην υπάρχουσα προειδοποίηση σχετικά με φάρμακα που ενδέχεται να ενισχύσουν την αναπνευστική καταστολή των οπιοειδών, στην παράγραφο με τις αλληλεπιδράσεις, π.χ.:

«Φάρμακα όπως τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες ή σχετικά φάρμακα, τα νευροληπτικά, τα γενικά αναισθητικά, **τα γκαμπαπεντινοειδή (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη)** και άλλα μη εκλεκτικά κατασταλτικά του ΚΝΣ (π.χ. αλκοόλη) μπορεί να ενισχύσουν ή να παρατείνουν τις αναπνευστικές κατασταλτικές επιδράσεις των οπιοειδών.»

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Αλλαγή που ζητήθηκε για το ΦΟΧ των διαδερμικών εμπλάστρων φαιντανύλης:

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το < προϊόν >

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε:

- Άλλα φάρμακα για τον πόνο, όπως άλλα οπιοειδή παυσίπονα (όπως βουπρενορφίνη, ναλβουφίνη ή πενταζοσίνη) **και ορισμένα παυσίπονα για τη νευραλγία (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη).**
- Παράγραφος 3 Πώς να χρησιμοποιήσετε το < προϊόν >

Αν ο πόνος σας χειροτερεύσει

- **Σε περίπτωση ξαφνικής επιδείνωσης του πόνου μετά την τοποθέτηση του τελευταίου σας έμπλαστρου, πρέπει να ελέγξετε το έμπλαστρο σας. Αν δεν κολλάει πλέον καλά ή έχει ξεκολλήσει, θα πρέπει να αντικαταστήσετε το έμπλαστρο (Βλ. επίσης την παράγραφο Αν το έμπλαστρο ξεκολλήσει)**
- Σε περίπτωση **σταδιακής** επιδείνωσης του πόνου ενώ χρησιμοποιείτε αυτά τα έμπλαστρα, ο γιατρός σας μπορεί να δοκιμάσει έμπλαστρο υψηλότερης περιεκτικότητας ή να σας δώσει επιπλέον παυσίπονα (ή και τα δύο).
- Αν η αύξηση της περιεκτικότητας του εμπλάστρου δεν έχει αποτέλεσμα, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει τη χρήση των εμπλάστρων.

Αλλαγή που ζητήθηκε για το ΦΟΧ των προϊόντων με ενέσιμο διάλυμα φαιντανύλης:

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [προϊόν με ενέσιμο διάλυμα φαιντανύλης]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αφαιρέστε αυτή την προειδοποίηση (ή παρόμοια προειδοποίηση) εάν υπάρχει:

~~Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αν έχετε ποτέ κάνει κατάχρηση ή αναπτύξει εξάρτηση από οπιοειδή, αλκοόλ, συνταγογραφούμενα φάρμακα ή παράνομα ναρκωτικά.~~

Αφαιρέστε αυτή την προειδοποίηση (ή παρόμοια προειδοποίηση) εάν υπάρχει: ~~Η επαναλαμβανόμενη, μακροχρόνια χρήση των εμπλάστρων μπορεί να κάνει το φάρμακο λιγότερο αποτελεσματικό (το συνηθίζετε), ή μπορεί να αποκτήσετε εξάρτηση από αυτό.~~

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το [προϊόν με ενέσιμο διάλυμα φαιντανύλης] εάν:
[...]

- Έχετε εσείς ή κάποιος από την οικογένειά σας κάνει κατάχρηση ή έχετε υπάρξει εξαρτημένοι σε αλκοόλ, συνταγογραφούμενα φάρμακα ή παράνομες ναρκωτικές ουσίες («εθισμός»).

- Είστε καπνιστής.

- Είχατε προβλήματα με τη διάθεσή σας (κατάθλιψη, άγχος ή διαταραχή προσωπικότητας) ή έχετε λάβει θεραπεία από ψυχίατρο για άλλη ψυχική νόσο.

[...]

Η επαναλαμβανόμενη, μακροχρόνια χρήση των οπιοειδών παυσίπων μπορεί να κάνει το φάρμακο λιγότερο αποτελεσματικό (το συνηθίζετε). Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξάρτηση και κατάχρηση, που μπορεί να οδηγήσουν σε απειλητική για τη ζωή υπερδοσολογία. Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να αποκτήσετε εξάρτηση από το [προϊόν που περιέχει φαιντανύλη], είναι σημαντικό να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε:

- **Ορισμένα παυσίωνα για τη νευραλγία (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη).**

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Δεκέμβριος 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	31 Ιανουαρίου 2022
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	31 Μαρτίου 2022