

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za fentanil (transdermalni naljepci, otopina za injekciju - samo nacionalno odobreni lijekovi), znanstveni zaključci su sljedeći:

Tijekom izvještajnog razdoblja ovoga PSUR-a provedene su važne sigurnosne izmjene informacija o lijeku za fentanil transdermalne naljepke, vezane uz rizik od zlouporabe, ovisnosti i prekida primjene, uključujući pojačano upozorenje o poremećaju povezanom s primjenom opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Pretpostavlja se da je fentanil otopina za injekciju (i.m. i i.v.) namijenjena za akutnu i kratkotrajnu primjenu. Međutim, uzimajući u obzir mogućnost pogrešne primjene i zlouporabe fentanilcitrata, od nositelja odobrenja za fentanil otopinu za injekciju također se traži da uvrste pojačano upozorenje o poremećaju povezanom s primjenom opioida u dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka te da se u skladu s time izmijeni uputa o lijeku.

U brojnim slučajevima unutar Europskog gospodarskog prostora (EGP) prijavljeni su preporučeni pojmovi „problem s prijanjanjem lijeka“ i „problem s prijanjanjem medicinskog proizvoda“ (od kojih većina nije bila ozbiljna) kod primjene fentanil transdermalnog naljepka. Pregled slučajeva s problemom prijanjanja naljepka doveo je do zaključka da bolesnike treba obavijestiti o tome da im se bol može iznenada pogoršati ako naljepak više ne prijanja dobro ili se odlijepio te da u tom slučaju naljepak treba zamijeniti.

S obzirom na dostupne podatke iz literature za fentanil i opioide kao skupinu lijekova, liječnike i bolesnike treba upozoriti na interakciju između fentanila i gabapentinoida jer istodobna primjena tih depresora središnjeg živčanog sustava (SŽS) povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. U sažecima opisa svojstava lijeka za lijekove Lyrica (pregabalin) i Neurontin (gabapentin), koji su odobreni u EU-u, u dijelu 4.4 već je naveden rizik od respiratorne depresije kod istodobne primjene opioida, a relevantne sigurnosne informacije o tom aditivnom učinku uvrštene su i u dio 4.5. Isto tako, u Nizozemskoj su u sažetku opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže oksikodon (originatori), u dijelu 4.5 navedeni pregabalin i gabapentin kao antiepileptici koji mogu uzrokovati depresiju SŽS-a, na što se upozorava ako se koriste u kombinaciji. Slično ažuriranje potrebno je provesti i za fentanil koji se primjenjuje transmukoznim putem.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za fentanil (transdermalni naljepci, otopina za injekciju - samo nacionalno odobreni lijekovi), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) fentanil (transdermalni naljepci, otopina za injekciju - samo nacionalno odobreni lijekovi), nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže fentanil (transdermalni naljepci, otopina za injekciju - samo nacionalno odobreni lijekovi) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

PRAC je zaključio da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za fentanil transdermalne naljepke svih nositelja odobrenja kako slijedi:

- Ažurirati dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstio navod o aditivnom učinku gabapentinoida na depresiju SŽS-a. Shodno tome potrebno je ažurirati i uputu o lijeku.
- Ažurirati dio 3 upute o lijeku kako bi se uvrstila informacija o nedostatku djelotvornosti u slučaju da se naljepak odlijepi.

PRAC je zaključio da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za fentanil otopinu za injekciju svih nositelja odobrenja kako slijedi:

- Ažurirati dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstilo sažeto upozorenje o poremećaju povezanom s primjenom opioida (OUD). Shodno tome potrebno je ažurirati i uputu o lijeku.
- Ažurirati dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstio navod o aditivnom učinku gabapentinoida na depresiju SŽS-a. Shodno tome potrebno je ažurirati i uputu o lijeku.

Preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže djelatnu tvar fentanil (**novi tekst je podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~):

Sažetak opisa svojstava lijeka

Tražena izmjena sažetka opisa svojstava lijeka za fentanil transdermalne naljepke:

- Dio 4.5

Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav/depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS), uključujući alkohol i narkotičke lijekove depresore SŽS-a

Istodobna primjena < lijeka > s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (uključujući benzodiazepine i druge sedative/hipnotike, opioide, opće anestetike, fenotiazine, trankvilizatore, sedirajuće antihistaminike, alkohol i narkotičke lijekove depresore SŽS-a), i relaksansima skeletnih mišića **i gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom)** može rezultirati s respiratornom depresijom, hipotenzijom, dubokom sedacijom, komom ili smrću.

Tražena izmjena sažetka opisa svojstava lijeka za fentanil otopinu za injekciju:

- Dio 4.4

~~Ovisnost o drogama i moguća zlouporaba~~

Tolerancija i poremećaj povezan s primjenom opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljana primjena opioida može dovesti do razvoja tolerancije te fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik je povećan u bolesnika koji imaju osobnu anamnezu zlouporabe supstanci (uključujući zlouporabu ili ovisnost o drogama ili alkoholu).

Ponavljana primjena opioida može dovesti do poremećaja povezanog s primjenom opioida.

Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena opioida mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja poremećaja povezanog s primjenom opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili

obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

- Dio 4.5

Nositelji odobrenja trebaju u dijelu o interakcijama dodati **gabapentinoide (gabapentin i pregabalin)** među postojeća upozorenja o lijekovima koji mogu pojačati respiratornu depresiju uzrokovanu opioidima, primjerice:

“Lijekovi kao što su barbiturati, benzodiazepini ili srodni lijekovi, neuroleptici, opći anestetici, **gabapentini (gabapentin i pregabalin)** te drugi neselektivni depresori SŽS-a (npr. alkohol) mogu pojačati respiratornu depresiju uzrokovanu opioidima.”

Uputa o lijeku

Tražena izmjena upute o lijeku za fentanil transdermalne naljepke:

- Dio 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati < lijek >

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- druge lijekove za bol, kao što su drugi opioidni lijekovi protiv boli (npr. buprenorfin, nalbufin ili pentazocin) **i neki lijekovi protiv boli koja potječe od živčanog sustava (gabapentin i pregabalin)**

- Dio 3. Kako primjenjivati < lijek >

Ako se bol pogorša

- **Ako Vam se bol iznenada pogorša nakon stavljanja novog naljepka, provjerite naljepak. Ako naljepak više ne prijanja dobro ili se odlijepio, trebate ga zamijeniti (pogledajte i dio „Ako se naljepak odlijepi“).**
- Ako Vam se bol **s vremenom** pogorša tijekom primjene ovih naljepaka, Vaš liječnik može pokušati s primjenom veće jačine naljepka ili Vam dati dodatne lijekove protiv boli (ili oboje).
- Ako povećanje jačine naljepka ne pomogne, Vaš liječnik može donijeti odluku o prestanku primjene naljepka.

Tražena izmjena upute o lijeku za fentanil otopinu za injekciju:

- Dio 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati [fentanil otopinu za injekciju]

Upozorenja i mjere opreza

Izbrisati sljedeće upozorenje (ili slično upozorenje) ako je navedeno:

~~Obavijestite svog liječnika ako ste ikada zlorabili ili bili ovisni o opioidima, alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili ilegalnim drogama.~~

Izbrisati sljedeće upozorenje (ili slično upozorenje) ako je navedeno:

~~Ponavljana primjena ovog lijeka može smanjiti djelotvornost lijeka (naviknete se na njegove učinke) ili uzrokovati ovisnost o lijeku.~~

Obavijestite svog liječnika prije nego primijenite [naziv lijeka za fentanil otopinu za injekciju]:
[...]

- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji ikada zlorabili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili ilegalnim drogama („ovisnost“).
- ako ste pušač.
- ako ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili Vas je psihijatar liječio zbog neke druge mentalne bolesti.

[...]

Ponavljana, dugotrajna primjena opioidnih lijekova protiv boli može smanjiti djelotvornost lijeka (naviknete se na njegove učinke). Također, može dovesti do ovisnosti i zlouporabe lijeka, što može rezultirati predoziranjem opasnim po život. Ako ste zabrinuti da biste mogli postati ovisni o [lijeku koji sadrži fentanil], važno je da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- neke lijekove protiv boli koja potječe od živčanog sustava (gabapentin i pregabalin).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u prosincu 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	31. siječnja 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	31. ožujka 2022.