

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 lijek), znanstveni zaključci su sljedeći:

Što se tiče transdermalnih naljepaka s fentanilom, tijekom posljednjih sedam godina unutar EGP-a postojao je trend smanjenja broja prijava zlouporabe/pogrešne uporabe i ovisnosti. U razdoblju obuhvaćenom ovim PSUR-om broj prijavljenih slučajeva u EGP-u nije se dodatno povećao, ali se nije ni smanjio u usporedbi s prethodnim jednogodišnjim intervalom. Kako bi se ostvario trend smanjenja broja prijava, smatra se da su potrebne nove mjere minimizacije rizika kako bi se pojačala svijest i prepoznavanje rizika od poremećaja uporabe opioda (engl. *opioid use disorder*, OUD). Zbog rizika od slučajne primjene i gutanja potrebno je ažuriranje označivanja. U posljednjih pet godina zabilježeno je 10 relevantnih slučajeva u dojenčadi, sa smrtnim ishodom. Međutim, slučajno izlaganje / slučajno predoziranje ne pojavljuje se isključivo u djece, nego i u odraslih osoba. Zabilježeni su i slučajevi smrtnog ishoda zbog slučajnog izlaganja u odraslih osoba. Primjerice, i starije osobe mogu biti posebno izložene riziku. PRAC stoga preporučuje upozorenje na vanjskom pakiranju (i unutarnjem pakiranju) koje se odnosi na slučajnu primjenu i gutanje.

U pogledu preporuka za liječnike koji propisuju lijekove (dijelovi 4.2. i 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka), u medicinskoj praksi postoji konsenzus o potrebi za utvrđivanjem ciljeva liječenja i plana prekida liječenja, kao i za educiranjem bolesnika o riziku i znakovima OUD-a prije i tijekom liječenja (Hauser et al., 2021., Dowell et al., 2016.). Potrebna je redovita ponovna procjena tijekom liječenja opiodima s obzirom na moguće promjene omjera koristi i rizika tijekom vremena na razini bolesnika. Kako bi se dodatno razvila svijest među bolesnicima i njegovateljima, ažurirana je uputa o lijeku kako bi uključila znakove OUD-a na temelju kriterija DSM-5 za poremećaje uporabe psihoaktivnih tvari. Predlaže se ažuriranje dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se taj dio uskladio s ažuriranim informacijama o sigurnosti primjene iz dijela 4.4. Iako su ovisnost i tolerancija već opisani u tablici nuspojava u dijelu 4.8., te pojmove također treba uvrstiti u tablicu s učestalošću „nepoznato“. Potrebno je odgovarajuće ažurirati uputu o lijeku.

Svi nositelji odobrenja za stavljanje u promet transdermalnih naljepaka s fentanilom trebaju ažurirati dijelove 4.2., 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka i povezane dijelove upute o lijeku kako bi se dodatno smanjio rizik od OUD-a. Ako to još nije provedeno, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju u informacije o lijeku za transdermalne naljepke s fentanilom uvrstiti navod o čuvanju na sigurnom i zaštićenom mjestu, a u skladu s informacijama o lijeku za lijek Durogesic.

Ukupni dokazi (uključujući najmanje dva slučaja s razumnom, mogućom uzročnom povezanošću s predoziranjem fentanilom) dovoljno govore u prilog postojanja veze između toksične leukoencefalopatije i predoziranja fentanilom. Predloženi su mogući podležeci mehanizmi, ali ih je potrebno dodatno razjasniti. Za sve lijekove obuhvaćene ovim PSUSA postupkom, PRAC preporučuje izmjenu dijela 4.9. sažetka opisa svojstava lijeka. Potrebno je odgovarajuće ažurirati i uputu o lijeku.

CMDh suglasan je 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 lijek), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) fentanil (transdermalni naljepci, otopina za injekciju – samo nacionalno odobreni lijek) 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 lijek), trenutačno 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~~)

Transdermalni naljepci s fentanilom (svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet):

Sažetak opisa svojstava lijeka

• Dio 4.2

Potrebno je dodati sljedeći tekst o trajanju i ciljevima liječenja. Kao smjernice za uputu o lijeku za lijek Durogesic i s njim usklađene upute o lijeku drugih transdermalnih naljepaka s fentanilom, ovaj tekst treba umetnuti prije postojećeg teksta o prekidu primjene:

Trajanje i ciljevi liječenja

Prije početka liječenja <transdermalnim naljepkom s fentanilom>, zajedno s bolesnikom treba dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje i ciljeve liječenja, te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i po potrebi prilagodile doze. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli potrebno je razmotriti mogućnost pojave hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Prekid primjene <transdermalnog naljepka s fentanilom>

<.....>

• Dio 4.4.

Ako već nije uvršten, dodajte sljedeći tekst u pogledu uvjeta čuvanja:

Zbog rizika, uključujući smrtni ishod, povezanih sa slučajnim gutanjem, pogrešnom primjenom i zluporabom, bolesnicima i njihovim negovateljima mora se savjetovati da <transdermalni naljepak s fentanilom> čuvaju na sigurnom i zaštićenom mjestu, koje drugima nije dostupno.

Učinci dugotrajnog liječenja i tolerancija

U svih se bolesnika kod opetovane primjene opioida mogu razviti tolerancija na analgetske učinke, hiperalgezija, fizička i psihička ovisnost, dok se nepotpuna tolerancija razvija za neke nuspojave, poput konstipacije inducirane opioidima. Naročito u bolesnika s kroničnom ne-karcinomskom boli, bilo je prijavljeno da ne moraju doživjeti značajno poboljšanje u intenzitetu boli kod kontinuiranog dugotrajnog liječenja opioidima. **Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.2).** ~~Preporučuje se ponovno procijeniti prikladnost kontinuirane primjene lijeka DUROGESIC redovito u vrijeme ponovnog propisivanja lijeka bolesnicima. Kada se odluči da nastavak liječenja ne donosi korist,~~ potrebno je postepeno titrirati ukidanje lijeka kako bi se pobrinulo za simptome ustezanja.

Primjena <transdermalnog naljepka s fentanilom> ne smije se naglo prekinuti u bolesnika koji je fizički ovisan o opioidima. Kod naglog prekida liječenja ili smanjenja doze može doći do razvoja sindroma ustezanja.

Prijavljeno je da naglo smanjenje doze <transdermalnog naljepka s fentanilom> u bolesnika fizički ovisnog o opioidima može dovesti do razvoja ozbiljnih simptoma ustezanja i nekontrolirane boli (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Kad bolesniku više nije potrebno liječenje, preporučuje se dozu postupno smanjivati kako bi se minimizirali simptomi ustezanja. Postupno smanjivanje visoke doze može potrajati nekoliko

tjedana do nekoliko mjeseci.

Sindrom ustezanja od opioida karakterizira prisutnost svih ili nekih od sljedećih simptoma: nemira, suzenja, rinoreje, zijevanja, znojenja, zimice, mialgije, midrijaze i palpitacija. Mogu se razviti i drugi simptomi, koji uključuju razdražljivost, agitaciju, anksioznost, hiperkineziju, tremor, slabost, nesanicu, anoreksiju, grčeve u abdomenu, mučninu, povraćanje, proljev, povišen krvni tlak i povećanu brzinu disanja ili srčanu frekvenciju.

Poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljana primjena lijeka <naziv lijeka> može dovesti do poremećaja uporabe opioida (engl. opioid use disorder, OUD). **Veća doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a.** Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka DUROGESIC mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika koji imaju osobnu ili obiteljsku anamnezu (roditelji ili braća i sestre) poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih mentalnih poremećaja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja <transdermalnim naljepkom s fentanilom> i tijekom liječenja, s bolesnikom je potrebno dogovoriti ciljeve liječenja i plan prekida liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika treba obavijestiti o rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike treba savjetovati da se obrate svojem liječniku.

Bolesnike liječene opioidnim lijekovima potrebno je pratiti kako bi se uočili znakovi OUD-a, kao što je ponašanje koje se odnosi na traženje lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka), naročito u bolesnika s povećanim rizikom. To uključuje preispitivanje istodobne primjene opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti konzultaciju sa specijalistom za ovisnost. Ako treba doći do prekida primjene opioida (vidjeti dio 4.4).

- Dio 4.8.

Tolerancija na lijekove i ovisnost trebaju se uključiti u tablični sažetak nuspojava. Ti se pojmovi unose u klasifikaciju organskih sustava pod „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“ te „Psihijatrijski poremećaji“ te se kao učestalost pojave treba navesti „nepoznato“.

Opis tih nuspojava u ovoj tablici treba izmijeniti na sljedeći način:

Kod opetovane primjene lijeka DUROGESIC mogu se javiti tolerancija te fizička i psihička ovisnost (vidjeti dio 4.4).

Tolerancija

Kod ponavljane primjene može se razviti tolerancija.

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena <transdermalnog naljepka s fentanilom> može dovesti do ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o individualnim čimbenicima rizika u bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidima (vidjeti dio 4.4).

- **Dio 4.9**

Simptomi i znakovi

<....>

Predoziranje fentanilom manifestira se proširenjem njegovih farmakoloških učinaka, od kojih je najozbiljniji depresija disanja. **Kod predoziranja fentanilom uočena je i toksična leukoencefalopatija.**

Uputa o lijeku

- Uputa o lijeku, dio 2.; Što morate znati prije nego počnete uzimati/primjenjivati <transdermalni naljepak s fentanilom>

Sljedeći tekst treba dodati (uokvirenom) upozorenju (ako već nije uvršten):

Upozorenja i mjere opreza

- **Lijek čuvajte na sigurnom i zaštićenom mjestu, na kojemu mu druge osobe ne mogu pristupiti – za više informacija pogledajte dio 5.**

Potrebno je ukloniti sljedeće postojeće navode (ako postoje):

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što primijenite ovaj lijek ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas – liječnik će Vas možda morati pažljivije kontrolirati:

- (...)
- ~~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, nervoza ili poremećaj ličnosti) ili Vam je psihijatar liječio drugu mentalnu bolest.~~

(...)

Potrebno je ukloniti postojeći tekst (ako postoji):

Nuspojave i transdermalni naljepak s fentanilom

Ponavljana, dugotrajna primjena naljepka može smanjiti djelotvornost lijeka (naviknete se na njegove učinke, ili možete postati osjetljiviji na bol) ili uzrokovati ovisnost o lijeku. Povećanje doze naljepka može pomoći u daljnjem smanjenju boli na neko vrijeme, ali također može biti i štetno. Ako primijetite da lijek postaje manje učinkovit za Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš liječnik će odlučiti je li Vam bolje povisiti dozu ili postepeno smanjiti upotrebu lijeka DUROGESIC. Također, ako ste i zabrinuti oko toga da biste mogli postati ovisni, o tome se možete konzultirati sa svojim liječnikom.

Novi tekst koji se odnosi na toleranciju, OUD i slučajna predoziranja treba uvrstiti kako je navedeno u nastavku (dio postojećeg teksta treba ostati). Pri tome bi nova upozorenja u pogledu tolerancije i OUD-a koja treba uvrstiti u dio 2. upute o lijeku trebala prethoditi odlomku „Simptomi ustezanja kod prekida primjene <transdermalnog naljepka s fentanilom>” ako postoje. Odlomak bi barem trebao

prethoditi dijelu upute o lijeku koji se odnosi na „Drugi lijekovi i <transdermalni naljepak s fentanilom>”. Upozorenje treba glasiti kako slijedi:

Dugotrajna primjena i tolerancija

Ovaj lijek sadrži fentanil koji je opioidni lijek. Ponavljana primjena opioidnih lijekova protiv bolova može rezultirati manjom učinkovitošću lijeka (priviknete se na njega, što se naziva tolerancija na lijek). Tijekom upotrebe <transdermalnog naljepka s fentanilom> možete postati i osjetljiviji na bol. To je poznato pod nazivom hiperalgezija. Povećanje doze naljepka može pomoći u daljnjem smanjenju boli neko vrijeme, ali može biti i štetno. Ako primijetite da Vaš lijek postaje manje učinkovit, obratite se liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li povećati dozu ili postupno smanjiti primjenu <transdermalnog naljepka s fentanilom>.

Ovisnost

Ponavljana primjena lijeka <naziv lijeka> može dovesti i do ovisnosti i zloupotrebe, što može dovesti do predoziranja opasnog za život. Rizik od tih nuspojava može se povećati uz veću dozu i dulje trajanje primjene. Ovisnost može prouzročiti osjećaj da više ne kontrolirate koliko lijeka trebate uzimati ili koliko često ga trebate uzimati. Možda ćete osjećati potrebu da nastavite uzimati lijek, čak i ako Vam ne pomaže u ublažavanju boli.

Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Možete imati veći rizik od razvoja ovisnosti o <transdermalnom naljepku s fentanilom>:

- **ako ste Vi ili bilo tko u Vašoj obitelji ikada zloupotrebljavali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili nezakonitim drogama („ovisnost”).**
- **ako pušite.**
- **ako ste u prošlosti imali problema s raspoloženjem (depresija, anksioznost ili poremećaj osobnosti) ili Vas je psihijatar liječio zbog drugih mentalnih bolesti.**

Ako tijekom primjene <transdermalnog naljepka s fentanilom> primijetite bilo koji od sljedećih znakova, to može biti znak da ste postali ovisni.

- **Lijek trebate primjenjivati dulje nego što Vam je savjetovao liječnik**
- **Trebate primijeniti više od preporučene doze**
- **Uzimate lijek iz razloga koji nisu propisani, primjerice, „kako biste ostali mirni” ili „da biste lakše zaspali”**
- **U nekoliko ste navrata neuspješno pokušali prestati uzimati ili kontrolirati primjenu ovog lijeka**
- **Kada prestanete uzimati lijek, osjećate se loše i osjećate se bolje nakon ponovnog uzimanja lijeka („simptomi ustezanja”)**

Ako primijetite bilo koji od tih znakova, razgovarajte sa svojim liječnikom kako biste raspravili koje su najbolje opcije za Vaše liječenje, uključujući kada je primjereno prekinuti liječenje i kako sigurno prekinuti liječenje.

- Uputa o lijeku, dio 3. Kako primjenjivati <transdermalni naljepak s fentanilom>

Prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja, liječnik će s Vama također razgovarati o tome što možete očekivati od primjene <transdermalnog naljepka s fentanilom>, kada i koliko dugo ga trebate uzimati, kada se obratiti liječniku i kada trebate prekinuti primjenu

(vidjeti i dio 2., Simptomi ustezanja kod prekida primjene <transdermalnog naljepka s fentanilom>).

- **Uputa o lijeku, dio 4. Moguće nuspojave**

Dodati nuspojavu **ovisnost** s učestalošću „nepoznato“ na popis nuspojava na sljedeći način:

- **Možete postati ovisni o <transdermalnom naljepku s fentanilom> (vidjeti dio 2.).**

Sadašnji tekst u popisu nuspojava treba malo izmijeniti:

Ponavljana primjena naljepka ~~možda utječe~~ **može** dovesti do smanjenja učinkovitosti lijeka (naviknete se na njega ili možete postati osjetljiviji na bol) ili ~~možda ćete~~ **možete postati ovisni o lijeku.**

Nadalje, odlomak o predoziranju treba ažurirati:

Predožiranje može dovesti do:

<....>

znakovi predožiranja uključuju otežano disanje ili plitko disanje, umor, izrazitu pospanost, nemogućnost jasnog razmišljanja, normalnog hodanja ili govora te osjećaj nesvjestice, omaglice ili smetenosti. **Predožiranje može dovesti i do poremećaja mozga poznatog pod nazivom toksična leukoencefalopatija.**

- **Uputa o lijeku, dio 5. Gdje trebate čuvati naljepke**

U slučaju da navodi u nastavku nisu već uvršteni, potrebno je navesti sljedeće uvjete čuvanja:

Lijek čuvajte na sigurnom i zaštićenom mjestu, gdje mu druge osobe ne mogu pristupiti. Ako ga osobe kojima nije propisan uzmu, slučajno ili namjerno, ovaj im lijek može ozbiljno naškoditi i uzrokovati smrt.

Označivanje vanjskog pakiranja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA KUTIJI KAO VANJSKOM PAKIRANJU

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje (mjesto i izgled potrebno je dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelima):

Nenamjerna primjena ili gutanje mogu imati smrtni ishod

Označivanje unutarnjeg pakiranja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Ako prostor dopušta, potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Nenamjerna primjena ili gutanje mogu imati smrtni ishod

Fentanil otopina za injekciju (svi nositelji odobrenja za stavljanje u promet):

- Dio 4.9 sažetka opisa svojstava lijeka

Potrebno je dodati sljedeći simptom predoziranja:

Kod predoziranja fentanilom uočena je toksična leukoencefalopatija.

- Uputa o lijeku, dio 2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati < fentanil otopinu za injekciju>

Upozorenja i mjere opreza

Uklonite izraz „dugoročno“ u skladu s tekstom sažetka opisa svojstava lijeka:

Ponavljana ~~dugoročna~~ primjena opioidnih lijekova protiv bolova može rezultirati manjom učinkovitošću lijeka (priviknete se na njega). Također može razviti ovisnost i zlouporabu, što može dovesti do predoziranja opasnog po život. Ako ste zabrinuti da biste mogli razviti ovisnost o [lijeku koji sadrži fentanil], važno je da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

- Uputa o lijeku, dio 3. Kako primjenjivati < fentanil otopinu za injekciju>

Potrebno je dodati sljedeći simptom predoziranja (i njegovo značenje):

Poremećaj mozga (poznat kao toksična leukoencefalopatija)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u prosincu 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	30. siječnja 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	30. ožujka 2023.