

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a fentanilra (transzdermális tapasz, oldatos injekció – kizárólag nemzeti eljárásban engedélyezett gyógyszer) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az aktuális PSUR periódus alatt a fentanil transzdermális tapasz kísérőiratának az abúzus, a gyógyszerfüggőség és megvonás kockázatára vonatkozó, fontos gyógyszerbiztonsági frissítése történt, beleértve az opioidhasználati rendellenességre (*opioid use disorder* – OUD) vonatkozó, kiemelt figyelmeztetést is. Számításba kell venni, hogy a fentanil oldatos injekció (iv. és im.) akut és rövid ideig tartó alkalmazásra való. Ugyanakkor még a fentanil-citrát esetén is számolni kell a helytelen alkalmazás és az abúzus lehetőségével, így a fentanil oldatos injekció forgalomba hozatali engedélye jogosultjának szintén be kell építenie az OUD-re vonatkozó, kiemelt figyelmeztetést az alkalmazási előírás 4.4 pontjába, és a betegájékoztatót is ennek megfelelően kell módosítani.

Az Európai Gazdasági Térségen belül a betegek számos esetben (a legtöbb nem súlyos volt) számoltak be a fentanil transzdermális tapaszokkal kapcsolatban a készítmény tapadásának és az eszköz tapadásának problémáiról. A tapasz tapadási problémáival kapcsolatos esetek áttekintése ahhoz a következtetéshez vezetett, hogy a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a fájdalmuk hirtelen fokozódhat, ha a tapaszuk nem már tapad megfelelően vagy leesik, és ilyen esetben másik tapaszt kell felhelyezni.

A fentanillal és opioidokkal mint gyógyszercsoporttal kapcsolatos, rendelkezésre álló szakirodalmi bizonyítékok alapján az orvosokat és a betegeket figyelmeztetni kell a fentanil és a gabapentinoidek között lévő kölcsönhatásra, mivel ezeknek a központi idegrendszeri depresszánsoknak az egyidejű alkalmazása növeli a szedáció, a légzésdepresszió, a kóma és a halál kockázatát. Az Európai Unióban a Lyrica (pregabalin) és a Neurontin (gabapentin) alkalmazási előírása már tartalmazza az opioidokkal történő egyidejű alkalmazás esetén a légzésdepresszió kockázatát a 4.4 pontban, valamint a 4.5 pont is tartalmazza az erre az additív hatásra vonatkozó biztonságossági információt. Emellett az oxikodon-tartalmú készítmények (azaz az innovátor készítmények) holland alkalmazási előírásának 4.5 pontja tartalmazza a pregabalint és a gabapentint, mint epilepsziaellenes szereket, amelyek központi idegrendszeri depressziót okozhatnak, és figyelmeztet a kombináció veszélyére. Hasonló frissítést kell végezni a nyálkahártyán keresztül alkalmazott fentanil-készítményeknél is.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A fentanilra (transzdermális tapasz, oldatos injekció – kizárólag nemzeti eljárásban engedélyezett gyógyszer) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a fentanil (transzdermális tapasz, oldatos injekció – kizárólag nemzeti eljárásban engedélyezett gyógyszer) hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, fentanil (transzdermális tapasz, oldatos injekció – kizárólag nemzeti eljárásban engedélyezett gyógyszer) tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)**

### **Alkalmazási előírás**

A Farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a **fentanil transzdermális tapaszok** kísérőiratát minden forgalomba hozatali engedély jogosultnak az alábbiak szerint módosítania kell:

- Az alkalmazási előírás 4.5 pontját frissíteni kell, és ki kell egészíteni a gabapentinoidok központi idegrendszeri depresszióra vonatkozó additív hatásával. A betegtájékoztatót is ennek megfelelően kell frissíteni.

- A betegtájékoztató 3. pontját frissíteni kell, és ki kell egészíteni azzal az információval, hogy a hatásosság megszűnhet, ha a tapasz leesik.

A Farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a **fentanil oldatos injekció** kísérőiratait minden forgalomba hozatali engedély jogosultnak az alábbiak szerint módosítania kell:

- Az alkalmazási előírás 4.4 pontját frissíteni kell, és ki kell egészíteni egy tömör, az opioidhasználati rendellenességre (OUD) vonatkozó figyelmeztetéssel. A betegtájékoztatót is ennek megfelelően kell frissíteni.

- Az alkalmazási előírás 4.5 pontját frissíteni kell, és ki kell egészíteni a gabapentinoidok központi idegrendszeri depresszió tekintetében additív hatásával. A betegtájékoztatót is ennek megfelelően kell frissíteni.

A fentanil hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak alábbi változtatásai javasoltak (**az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve**, a törölt szöveg ~~áthúzva~~):

### **Alkalmazási előírás**

A **fentanil transzdermális tapaszok** alkalmazási előírásában szükséges változás:

4.5 pont

*Centrálisan ható gyógyszerek/központi idegrendszeri depresszánsok, beleértve az alkoholt és a központi idegrendszeri depresszáns narkotikumokat is*

A < készítmény neve > egyidejű alkalmazása más központi idegrendszeri depresszánsokkal (beleértve a benzodiazepineket, és egyéb szedatívumokat/hypnoticumokat, opioidokat, általános érzéstelenítőket, fenotiazinokat, trankvillánsokat, szedatív antihisztaminokat, alkoholt és központi idegrendszeri depresszáns narkotikumokat), -és izomrelaxánsokkal **és gabapentinoidokkal (gabapentin és pregabalin)** légzésdepressziót, hypotensiót, mély sedatiót, comát vagy halált okozhat.

A **fentanil oldatos injekció** alkalmazási előírásában szükséges változás:

- 4.4 pont

*Gyógyszerfüggőség és abúzuspotenciál*

**Tolerancia és opioidhasználati rendellenesség (gyógyszerabúzus és gyógyszerfüggőség)**

Az opioidok ismételt adagolásakor tolerancia, valamint szomatikus és pszichés dependencia alakulhat ki. ~~A kockázat fokozott az olyan betegeknél, akiknek az egyéni anamnézisben hatóanyag-abúzus szerepel (beleértve a gyógyszer- vagy alkoholabúzust vagy addikciót is).~~

**Az opioidok többszöri alkalmazása opioidhasználati rendellenességhez (opioid use disorder, OUD) vezethet. Az opioidok túlzott vagy helytelen alkalmazása túladagolást és/vagy halált okozhat. Az OUD kockázata fokozott az olyan betegeknél, akiknek az egyéni vagy családi (szülők vagy testvérek) anamnézisében élvezeti szerek alkalmazása okozta betegségek szerepelnek (beleértve az alkohol okozta kórképeket is), akik aktuálisan dohányoznak, vagy azoknál a betegeknél, akiknek az egyéni anamnézisben egyéb, mentális betegség szerepel (pl. major depresszió, szorongás vagy személyiségzavarok).**

- 4.5 pont

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak a kölcsönhatás pontban ki kell egészíteniük a gyógyszerekre vonatkozó, már meglévő figyelmeztetéseket **a gabapentinoidokkal (gabapentin és pregabalin)**, hogy ezek potencírozhatják az opioidok légzésdepresszióját, pl.:

„Az olyan gyógyszerek, mint a barbiturátok, benzodiazepinek vagy rokon vegyületek, neuroleptikumok, általános anaestheticumok, **gabapentinoidok (gabapentin és pregabalin)**, valamint más, nem szelektív, központi idegrendszeri depresszánsok (pl. alkohol) potenciálhatják az opioidok okozta légzésdepressziót.”

### **Betegtájékoztató**

A fentanil transzdermális tapaszok betegtájékoztatójában szükséges változás:

- 2. pont Tudnivalók a < készítmény neve > alkalmazása előtt

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét arról, ha az alábbiakat szedi:

- Egyéb fájdalomcsillapító gyógyszerek, mint például az egyéb opioid fájdalomcsillapítók (például a buprenorfin, nalbufin vagy pentazocin), **és bizonyos – idegi eredetű fájdalomra rendelt – fájdalomcsillapítók (gabapentin és pregabalin).**
- 3. pont Hogyan kell alkalmazni a < készítmény neve > -t?

Ha a fájdalma erősödik

- **Ha az Ön fájdalma hirtelen erősödik azt követően, hogy felhelyezte a legutóbbi tapaszt, ellenőriznie kell a tapaszt. Ha már nem tapad jól vagy leesett, másik tapaszt kell felhelyeznie (lásd még a „Ha egy tapasz leesik” pontot)**
- Ha a tapaszok alkalmazása közben a fájdalma **idővel** erősödik, előfordulhat, hogy kezelőorvosa nagyobb hatáserősségű tapaszt próbál ki Önnél, vagy kiegészítő fájdalomcsillapítókat ad Önnek (vagy mindkettőt).
- Ha a tapasz hatáserősségének emelése nem segít, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a tapaszok alkalmazását.

A fentanil oldatos injekció készítmények betegtájékoztatójában szükséges változás:

- 2. pont Tudnivalók a [fentanil oldatos injekció készítmény] alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Törölje ezt a figyelmeztetést (vagy hasonló figyelmeztetést), ha benne van:

~~Mondja el kezelőorvosának, ha Ön valaha opioidok, alkohol, receptre kapható gyógyszer vagy illegális kábítószer függőségben szenvedett, vagy visszaélt ezekkel.~~

Törölje ezt a figyelmeztetést (vagy hasonló figyelmeztetést), ha benne van:—A készítmény ismételt alkalmazása a gyógyszer csökkent hatásosságát eredményezheti (hozzászokhat), vagy függőség alakul ki.

Mondja el kezelőorvosának a [fentanil oldatos injekció készítmény] alkalmazása előtt, ha:

[...]

**- Önnél vagy a családjában bárkinél valaha függőség (addikció) alakult ki alkohollal, receptre kapható gyógyszerrel vagy illegális kábítószerrel.**

**- Ön dohányzik.**

**- Önnél valaha hangulatzavara volt (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar), vagy pszichiáter kezelte egyéb mentális betegség miatt.**

[...]

**Az opioid fájdalomcsillapítók hosszan tartó, ismétlődő alkalmazása a gyógyszer csökkent hatásosságát okozhatja (hozzászokhat). Ez gyógyszerfüggőséghez és gyógyszerrel való visszaéléshez, ami pedig életveszélyes túladagoláshoz vezethet. Ha Ön tart attól, hogy gyógyszerfüggővé válhat a [fentanilt tartalmazó készítmény neve]-től(től), fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával.**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét arról, ha az alábbiakat szedi:

- **Bizonyos idegi eredetű fájdalomra rendelt (gabapentin vagy pregabalin hatóanyagot tartalmazó) fájdalomcsillapítók.**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2021. decemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022. január 31.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2022. március 31.