

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per fentanil (cerotti transdermici, soluzione iniettabile – solo medicinali autorizzati nazionalmente), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Nel periodo dell'attuale PSUR, ci sono stati importanti aggiornamenti sulla sicurezza delle informazioni sul prodotto (IP) per i cerotti transdermici di fentanil in merito al rischio di abuso, dipendenza e astinenza, incluso un avvertimento rafforzato sul disturbo da uso di oppiacei (OUD). È riconosciuto che la soluzione iniettabile di fentanil (EV e IM) sia destinata all'uso acuto e di breve durata. Tuttavia, tenendo conto del potenziale uso improprio e abuso anche del fentanil citrato, anche ai Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di fentanil soluzione iniettabile è richiesto di implementare un'avvertenza rafforzata sull'OUD nell'RCP par. 4.4 e il FIL deve essere modificato di conseguenza.

Nello SEE, numerosi casi (la maggior parte dei quali non gravi) hanno riportato il problema dell'adesione dei prodotti costituiti da PT e il problema di adesione del dispositivo fentanil cerotti transdermici. Una revisione dei casi di problemi di adesione del cerotto ha portato alla conclusione che i pazienti devono essere informati che il loro dolore può peggiorare improvvisamente se il cerotto non si attacca più bene o si è staccato, e che in tal caso il cerotto deve essere sostituito.

Sulla base delle evidenze disponibili in letteratura per il fentanil e gli oppioidi come classe, medici e pazienti devono essere avvertiti dell'interazione tra fentanil e gabapentinoidi, poiché l'uso concomitante di questi depressivi del sistema nervoso centrale (SNC) aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. Negli RCP dell'UE di Lyrica (pregabalin) e Neurontin (gabapentin), il rischio di depressione respiratoria con l'uso concomitante di oppioidi è già indicato nel paragrafo 4.4 e le informazioni sulla sicurezza relative a questo effetto additivo sono incluse anche nel paragrafo 4.5. Anche nella sezione 4.5 dell'RCP tedesco dei medicinali contenenti ossicodone (cioè prodotti innovativi), pregabalin e gabapentin sono inclusi come antiepilettici che possono causare depressione del SNC ed è posta un'avvertenza se combinati. Un aggiornamento simile deve essere implementato per la via di somministrazione transmucosale dei medicinali a base di fentanil.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su fentanil (cerotti transdermici, soluzione per iniezione - solo medicinali autorizzati nazionalmente) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> fentanil (cerotti transdermici, soluzione per iniezione - solo medicinali autorizzati nazionalmente) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti fentanil (cerotti transdermici, soluzione per iniezione - solo medicinali autorizzati nazionalmente) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

<Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)>

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il PRAC ha concluso che le IP di **fentanil cerotti transdermici** di tutti i Titolari delle Autorizzazioni alle Immissioni in Commercio devono essere modificate come segue:

- Aggiornamento del paragrafo 4.5 dell'RCP per aggiungere l'effetto additivo dei gabapentinoidi sulla depressione del SNC. Il FIL deve essere aggiornato di conseguenza.
- Aggiornamento del paragrafo 3 del FIL per aggiungere le informazioni relative alla perdita di efficacia qualora il cerotto si stacchi.

Il PRAC ha concluso che le IP di **fentanil soluzione iniettabile** di tutti i Titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio devono essere modificate come segue:

- Aggiornamento della sezione 4.4 dell'RCP per aggiungere un'avvertenza concisa sul Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD). Il FIL deve essere aggiornato di conseguenza.
- Aggiornamento della sezione 4.5 dell'RCP per aggiungere l'effetto additivo dei gabapentinoidi sulla depressione del SNC. Il FIL deve essere aggiornato di conseguenza.

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti il principio attivo fentanil (**testo nuovo sottolineato e in grassetto**, testo cancellato ~~barrato~~):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Modifica richiesta all'RCP di **fentanil cerotti transdermici**:

Paragrafo 4.5

Medicinali ad azione centrale/sostanze con azione depressiva sul sistema nervoso centrale (SNC), inclusi alcol e farmaci narcotici con azione depressiva sul SNC.

L'uso concomitante di < medicinale> ed altri medicinali con azione depressiva sul sistema nervoso centrale (comprendenti benzodiazepine e altri sedativi/ipnotici, oppioidi, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antistaminici sedativi, alcol e farmaci narcotici con azione depressiva sul SNC), ~~e~~ **miorilassanti e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)**, può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte.

Modifica richiesta all'RCP di **fentanil soluzione iniettabile**:

- Paragrafo 4.4

Dipendenza da farmaco e possibilità di abuso

Tolleranza e Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

La tolleranza, la dipendenza fisica e la dipendenza psicologica possono svilupparsi in seguito a somministrazione ripetuta di oppioidi. ~~I rischi sono maggiori nei pazienti con anamnesi personale di abuso di sostanze (compresi abuso o dipendenza da droga o alcol).~~ **L'uso ripetuto di oppioidi può portare a Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD). L'abuso o l'uso improprio intenzionale di oppioidi può provocare sovradosaggio e / o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze**

(incluso il disturbo da uso di alcol), nei consumatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

- Paragrafo 4.5

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono aggiungere **gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)** all'avvertenza esistente sui farmaci che possono potenziare la depressione respiratoria degli oppioidi nella sezione delle interazioni, ad es.:

“Farmaci come i barbiturici, le benzodiazepine o farmaci correlati, i neurolettici, anestetici generali, **gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)** e altri, depressori non selettivi del SNC (es. alcol) possono potenziare la depressione respiratoria degli oppioidi.”

Foglio illustrativo

Modifica richiesta al FIL di fentanil cerotti transdermici:

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere < medicinale >

In particolare, avverta il medico o il farmacista se sta prendendo:

- altri medicinali per il dolore, come altri antidolorifici oppioidi (come buprenorfina, nalbufina o pentazocina) **e alcuni antidolorifici per il dolore ai nervi (gabapentin e pregabalin).**
- Paragrafo 3 Come usare < medicinale >

Se il suo dolore peggiora

- **Se il dolore peggiora improvvisamente dopo aver applicato l'ultimo suo cerotto deve controllare il suo cerotto. Se non si attacca bene o si è staccato deve sostituire il cerotto (Vedere anche il paragrafo Se un cerotto si stacca)**
- Se il dolore peggiora **nel tempo** mentre sta usando questi cerotti, il medico può provare un cerotto di una dose più forte, o prescrivere antidolorifici supplementari (o entrambe le cose).
- Se aumentare il dosaggio del cerotto non aiuta, il medico può decidere di interrompere l'uso dei cerotti.

Modifica richiesta al FIL dei medicinali iniettabili a base di fentanil:

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di usare < medicinali iniettabili a base di fentanil >

Avvertenze e precauzioni

Rimuovere questa avvertenza (o avvertenza analoga) se presente:

~~Informi il medico se ha mai abusato o è stato dipendente da oppioidi, alcol, farmaci su prescrizione o droghe illegali.~~

Rimuovere questa avvertenza (o avvertenza analoga) se presente:

~~L'uso ripetuto del prodotto può comportare che il farmaco sia meno efficace (lei si abitua a esso) o che ne diventi dipendente.~~

Informi il suo medico prima di usare [medicinale iniettabile a base di fentanil] se:

[...]

- **Se lei o qualcuno della sua famiglia ha mai abusato o è stato dipendente da alcol, medicinali da prescrizione o sostanze illegali (“dipendenza”).**
- **Se è un fumatore.**
- **Se ha mai avuto problemi con il suo umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o ha mai ricevuto un trattamento da uno psichiatra per un'altra malattia mentale.**

[...]

L'uso ripetuto a lungo termine di antidolorifici oppioidi può rendere il farmaco meno efficace (ci si abitua ad esso). Può anche portare a dipendenza e abuso che possono portare a un sovradosaggio pericoloso per la vita. Se teme di poter diventare dipendente da [medicinale contenente fentanil], è importante consultare il medico.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- **Alcuni antidolorifici per il dolore ai nervi (gabapentin e pregabalin).**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Dicembre 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	31 Gennaio 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	31 Marzo 2022