

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących fentanylu [systemy (plastry) transdermalne, roztwór do wstrzykiwań - wyłącznie produkty dopuszczone do obrotu w procedurze narodowej], wnioski naukowe są następujące:

W bieżącym raporcie PSUR pojawiły się ważne aktualizacje druków informacyjnych dotyczące bezpieczeństwa stosowania fentanylu w postaci plastrów transdermalnych, w odniesieniu do ryzyka nadużywania, uzależnienia i odstawienia, w tym wzmocnione ostrzeżenie, dotyczące zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid use disorder*). Uznaje się, że fentanyl w postaci roztworu do wstrzykiwań (*iv.* i *im.*) jest przeznaczony do doraźnego i krótkotrwałego stosowania. Biorąc jednak pod uwagę możliwość niewłaściwego stosowania i nadużywania również cytrynianu fentanylu, wzywa się również podmioty odpowiedzialne mające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu fentanylu w postaci roztworu do wstrzykiwań, do wprowadzenia rozszerzonego ostrzeżenia dotyczącego OUD do Charakterystyki Produktu Leczniczego w punkcie 4.4, przy czym należy również odpowiednio zmienić treść Ulotki dla pacjenta.

Wiele przypadków (w większości niezbyt ciężkich) z europejskiego obszaru gospodarczego (EOG) dotyczyło kwestii nieprawidłowości przylegania produktu fentanyl w postaci plastrów transdermalnych. Przegląd przypadków dotyczących problemów z przyleganiem plastrów doprowadził do wniosku, że pacjentów należy poinformować, że ich ból może się nagle nasilić, jeżeli plaster nie przylega prawidłowo lub odpadł, oraz że w takim przypadku należy wymienić plaster.

Na podstawie dostępnych w literaturze danych dotyczących fentanylu i opioidów jako klasy, należy ostrzec lekarzy i pacjentów o interakcji między fentanylem a gabapentynoidami, ponieważ jednoczesne stosowanie tych leków, działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. W unijnych Charakterystykach Produktów Leczniczych Lyrica (pregabalina) i Neurontin (gabapentyna) ryzyko depresji oddechowej podczas jednoczesnego stosowania opioidów jest już odnotowane w punkcie 4.4, a odpowiednie informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do tego dodatkowego działania, są zawarte również w punkcie 4.5. Również punkt 4.5 w holenderskich Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających oksykodon (tj. produktów oryginalnych), pregabalina i gabapentyna są uwzględnione jako leki przeciwpadaczkowe, które mogą powodować depresję OUN i przed którymi ostrzega się w przypadku ich jednoczesnego stosowania. Podobną aktualizację należy wprowadzić dla produktów zawierających fentanyl podawany drogą przez błony śluzowe.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących fentanylu [systemy (plastry) transdermalne, roztwór do wstrzykiwań - wyłącznie produkty dopuszczone do obrotu w procedurze narodowej] grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną fentanyl [systemy (plastry) transdermalne, roztwór do wstrzykiwań - wyłącznie produkty dopuszczone do obrotu w procedurze narodowej] pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające fentanyl [systemy (plastry) transdermalne, roztwór do wstrzykiwań - wyłącznie produkty dopuszczone do obrotu w procedurze narodowej] są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych** (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

Komitet PRAC stwierdził, że należy zmienić druki informacyjne **fentanylu w postaci systemów (plastrów) transdermalnych** wszystkich podmiotów odpowiedzialnych w następujący sposób:

-Uaktualnienie punktu 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego w celu dodania działania addycyjnego gabapentynoidów na depresję OUN. Należy odpowiednio zaktualizować Ulotkę dla pacjenta.

-Uaktualnienie punktu 3 Ulotki dla pacjenta w celu dodania informacji o braku skuteczności w przypadku odklejenia się plastra.

Komitet PRAC stwierdził, że należy również zmienić druki informacyjne **fentanylu w postaci roztworu do wstrzykiwań** wszystkich podmiotów odpowiedzialnych w następujący sposób:

-Uaktualnienie punktu 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego w celu dodania zwięzłego ostrzeżenia dotyczącego zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD). Należy odpowiednio zaktualizować Ulotkę dla pacjenta.

-Uaktualnienie punktu 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego w celu dodania działania addycyjnego gabapentynoidów na depresję OUN. Należy odpowiednio zaktualizować Ulotkę dla pacjenta.

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych zawierających jako substancję czynną fentanyl (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

Wnioskowana zmiana w Charakterystyce Produktu Leczniczego **fentanylu w postaci systemów (plastrów) transdermalnych**:

#### Punkt 4.5

*Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy, leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym alkohol i narkotyczne leki działające depresyjnie na OUN*

Jednoczesne stosowanie produktu [nazwa własna] z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (w tym benzodiazepiny i inne leki uspokajające lub nasenne, opioidy, leki do znieczulenia ogólnego, pochodne fenotiazyny, leki przeciwłękowe, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, alkohol i narkotyczne leki działające depresyjnie na OUN), i lekami zmniejszającymi napięcie mięśniowe **i gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina)** może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.

Wnioskowana zmiana w Charakterystyce Produktu Leczniczego **fentanylu w postaci roztworu do wstrzykiwań**:

- Punkt 4.4

*Uzależnienie od leków i możliwość nadużywania*

**Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)**

Wielokrotne stosowanie opioidów może prowadzić do tolerancji, uzależnienia fizycznego i psychicznego. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów z nadużywaniem substancji w wywiadzie (w tym nadużywaniem lub uzależnieniem od narkotyków lub alkoholu).

**Powtarzające się stosowanie opioidów może prowadzić do zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid use disorder*). Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie opioidów może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane ze stosowaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u pacjentów obecnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. duża depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).**

- Punkt 4.5

Podmioty odpowiedzialne powinny w części dotyczącej interakcji dodać **gabapentynoidy (gabapentynę i pregabalinę)** do aktualnego ostrzeżenia o lekach, które mogą nasilać opioidową depresję oddechową np:

"Leki takie jak barbiturany, benzodiazepiny lub podobne, neuroleptyki, środki znieczulenia ogólnego, **gabapentynoidy (gabapentyna i pregabalina)** oraz inne, nieselektywne leki działające depresyjnie na OUN (np. alkohol) mogą nasilać opioidową depresję oddechową."

### **Ulotka dla pacjenta**

Wnioskowana zmiana w Ulotce dla pacjenta fentanylu w postaci systemów (plastrów) transdermalnych:

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna].

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje:

- Inne opioidowe leki przeciwbólowe (takie jak buprenorfina, nalbufina lub pentazocyna) **oraz niektóre leki przeciwbólowe stosowane w bólach neuropatycznych (gabapentyna i pregabalina)**.
- Punkt 3 Jak stosować lek [nazwa własna].

W razie nasilenia bólu

- **Jeśli ból nagle się nasili po przyklejeniu ostatniego plastra, należy sprawdzić plaster. Jeśli nie przylega on już dobrze lub odpadł, należy go wymienić (patrz również punkt W przypadku odklejenia plastra).**
- Jeśli **z czasem** ból nasili się podczas stosowania plastrów, lekarz prowadzący może zalecić plaster o większej mocy i (lub) podać dodatkowe leki przeciwbólowe.
- Jeśli zwiększenie mocy plastrów nie daje poprawy, lekarz może zdecydować o przerwaniu stosowania plastrów.

Wnioskowana zmiana w Ulotce dla pacjenta fentanylu w postaci roztworu do wstrzykiwań:

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna produktu zawierającego fentanyl w postaci roztworu do wstrzykiwań].

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy usunąć to ostrzeżenie (lub podobne ostrzeżenie), jeśli występuje:

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent kiedykolwiek nadużywał lub był uzależniony od opioidów, alkoholu, leków wydawanych na receptę lub narkotyków.

Należy usunąć to ostrzeżenie (lub podobne ostrzeżenie), jeśli występuje: ~~Wielokrotne stosowanie produktu może spowodować, że lek będzie mniej skuteczny (pacjent przyzwyczai się do niego) lub uzależni się od niego.~~

Należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku [nazwa własna produktu zawierającego fentanyl w postaci roztworu do wstrzykiwań], jeżeli:

[...]

**- pacjent lub ktokolwiek z jego rodziny kiedykolwiek nadużywał lub był uzależniony od alkoholu, leków na receptę lub substancji nielegalnych („uzależnienie”);**

**- pacjent pali tytoń;**

**- pacjent miał kiedykolwiek zaburzenia nastroju (depresja, lęk lub zaburzenie osobowości) lub był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.**

[...]

**Powtarzalne, długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może powodować zmniejszenie skuteczności (może rozwinąć się tolerancja na lek). Może to również prowadzić do uzależnienia i nadużywania, co może spowodować zagrażające życiu przedawkowanie. Jeżeli pacjent obawia się, że może uzależnić się od leku [nazwa własna produktu zawierającego fentanyl], powinien skonsultować się z lekarzem.**

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmuje:

- **Niektóre leki stosowane w leczeniu bólów neuropatycznych (gabapentyna i pregabalina).**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w grudniu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	31. stycznia 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	31. marca 2022 r.