

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de
punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru fentanil (plasturi transdermici, soluție injectabilă - produs autorizat doar la nivel național), concluziile științifice sunt următoarele:

În ceea ce privește plasturii transdermici cu fentanil, s-a înregistrat o tendință descrescătoare în ceea ce privește ratele de raportare a cazurilor de abuz/utilizare greșită și de dependență în ultimii șapte ani în cadrul SEE. În perioada actuală a RPAS, rata de raportare a cazurilor în SEE nu a continuat să crească, dar nici nu a scăzut față de intervalul anterior de 1 an. Pentru a obține o scădere a tendinței ratelor de raportare, se consideră că sunt necesare noi MRR, cu scopul de a îmbunătăți în continuare gradul de conștientizare și de recunoaștere cu privire la riscul de tulburare asociată consumului de medicamente opioide (TCO). În ceea ce privește riscul de utilizare și de ingestie accidentală, este necesară o actualizare a etichetării. În ultimii 5 ani au fost raportate 10 cazuri relevante la sugari cu evoluție letală. Cu toate acestea, expunerea accidentală/supradozajul accidental nu apare exclusiv la copii, ci și la adulți. Au fost raportate cazuri letale din cauza expunerii accidentale și la adulți. De exemplu, persoanele vârstnice pot fi, de asemenea, în mod special expuse riscului. Prin urmare, PRAC recomandă introducerea unei atenționări pe ambalajul exterior (și pe ambalajul primar) cu privire la utilizarea și ingestia accidentală.

În ceea ce privește recomandările pentru medicii prescriptori (punctele 4.2 și 4.4 din RCP), în practica medicală există un consens cu privire la necesitatea stabilirii obiectivelor de tratament și a planului de întrerupere a tratamentului, precum și pentru educarea pacientului cu privire la riscul și semnele de TCO înainte și în timpul tratamentului (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Este necesară o reevaluare periodică în timpul tratamentului cu medicamente opioide, luând în considerare posibilele modificări ale raportului B/R de-a lungul timpului la nivelul pacientului. Pentru a spori gradul de conștientizare în rândul pacienților și al îngrijitorilor, prospectul pentru pacienți a fost actualizat cu semne de TCO pe baza criteriilor DSM-5 pentru tulburările legate de consumul substanțelor. Se propune o actualizare a RCP-ului 4.8 pentru a aduce acest punct în conformitate cu informațiile actualizate privind siguranța de la punctul 4.4. Deși dependența și toleranța sunt deja descrise în tabelul reacțiilor adverse de la punctul 4.8, acești termeni trebuie incluși și în tabelul propriu-zis, cu frecvența „necunoscută”. Prospectul cu informații pentru pacient trebuie actualizat în consecință.

Toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru plasturii transdermici cu fentanil trebuie să actualizeze punctele 4.2, 4.4 și 4.8 din cadrul RCP-ului și punctele aferente din cadrul prospectului cu informații pentru pacient pentru a reduce și mai mult riscul de TCO. Dacă nu au fost încă puse în aplicare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să pună în aplicare condițiile de păstrare în condiții de siguranță și securitate din informațiile referitoare la produs pentru plasturii transdermici cu fentanil, în conformitate cu informațiile referitoare la produs pentru Durogesic.

Dovezile generale (incluzând cel puțin două cazuri cu o relație de cauzalitate rezonabilă și posibilă cu supradozajul cu fentanil) sunt suficiente pentru a susține o relație între leucoencefalopatia toxică și supradozajul cu fentanil. Au fost sugerate posibile mecanisme de fond, dar acestea trebuie să fie elucidate în continuare. PRAC recomandă modificarea punctului 4.9 din RCP pentru toate medicamentele vizate de acest PSUSA. Prospectul cu informații pentru pacient trebuie actualizat în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru fentanil (plasturi transdermici, soluție injectabilă - produs autorizat numai la nivel național), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin fentanil (plasturi transdermici, soluție injectabilă - produs autorizat numai la nivel național) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin fentanil (plasturi transdermici, soluție injectabilă - produs autorizat numai la nivel național) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)

Plasturi transdermici cu fentanil (toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață):

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.2

Trebuie adăugată următoarea formulare privind durata tratamentului și obiectivele acestuia. Ca orientare pentru Prospectul cu informații pentru pacient cu privire la Durogesic și pentru Prospectele armonizate cu informații pentru pacient ale altor plasturi transdermici cu fentanil, această formulare trebuie introdusă înainte de formularea existentă privind întreruperea tratamentului:

Durata și obiectivele tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu <plasture transdermic cu fentanil>, trebuie convenită împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de gestionare a durerii. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. În absenta unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului cu <plasture transdermic cu fentanil>

<.....>

- Punctul 4.4

Dacă nu a fost deja pusă în aplicare, adăugați următoarea formulare referitoare la condiția de păstrare:

Din cauza riscurilor, inclusiv a celor cu evoluție letală, asociate cu ingestia accidentală, utilizarea gresită și abuzul, pacienților și îngrijitorilor acestora trebuie sfătuiți să păstreze <plasturele transdermic cu fentanil> într-un loc sigur și securizat, care să nu fie accesibil altor persoane.

Efectele tratamentului pe termen lung și toleranța la tratament

La toți pacienții, se pot dezvolta toleranță la efectele analgezice, hiperalgezie, dependență fizică și dependență psihologică în urma administrării repetate de medicamente opioide, în timp ce pentru unele efecte secundare, cum ar fi constipația indusă de medicamente opioide, se dezvoltă toleranță incompletă. În special la pacienții cu durere cronică de origine necanceroasă, s-a raportat că este posibil ca aceștia să nu prezinte o ameliorare semnificativă a intensității durerii în urma tratamentului continuu cu medicamente opioide pe termen lung. **În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient, pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului (vezi pct. 4.2).** Se recomandă reevaluarea caracterului adecvat al continuării utilizării DUROGESIC în mod regulat în momentul reînnoirilor de rețetă la pacienți. Atunci când se decide că nu există niciun beneficiu în ceea ce privește continuarea tratamentului, trebuie aplicată o scădere treptată a dozei pentru abordarea simptomelor de sevraj.

Nu întrerupeți brusc tratamentul cu <plasturele transdermic cu fentanil> la un pacient dependent fizic de medicamente opioide. Sindromul de întrerupere a medicamentului poate apărea în momentul

întreruperii bruște a tratamentului sau a reducerii dozei.

Au fost raportate cazuri conform cărora îngustarea rapidă a <plasturelui transdermic cu fentanil> la un pacient dependent fizic de medicamente opioide poate să conducă la simptome severe de sevraj și la durere necontrolată (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8). Când un pacient nu mai are nevoie de tratament, se recomandă reducerea treptată a dozei pentru a reduce la minimum simptomele de sevraj. Reducerea treptată de la o doză mare poate dura săptămâni sau luni.

Sindromul de sevraj la medicamente opioide se caracterizează prin unele sau toate din următoarele simptome: neliniște, lăcrimare, rinoree, căscat, transpirație, frisoane, mialgie, midriază și palpitații. Pot apărea și alte simptome, inclusiv iritabilitate, agitație, anxietate, hiperkinezie, tremor, slăbiciune, insomnie, anorexie, crampe abdominale, greață, vărsături, diaree, tensiune arterială crescută, frecvență respiratorie sau ritm cardiac crescut.

Tulburare asociată consumului de medicamente opioide (abuz și dependentă)

*Utilizarea repetată a <Denumirea medicamentului> poate duce la tulburare asociată consumului de medicamente opioide (TCO). **O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a TCO.** Abuzul sau utilizarea necorespunzătoare deliberată de DUROGESIC poate duce la supradoză și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (inclusiv tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).*

Înainte de începerea tratamentului cu <plasture transdermic cu fentanil> și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și planul de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții tratați cu medicamente opioide trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de TCO, precum comportamentul de căutare a medicamentelor (de exemplu, cereri prea timpurii de reînnoire a prescripțiilor medicale), în special în cazul pacienților cu risc crescut. Aceasta include evaluarea medicamentelor opioide și a medicamentelor psihoactive administrate concomitent (cum ar fi benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie avută în vedere consultarea unui specialist în dependență. În cazul în care se va produce întreruperea tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

- Punctul 4.8

Toleranța la medicament și dependența trebuie incluse în tabelul rezumativ al reacțiilor adverse. Acești termeni trebuie introduși în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO), Tulburări generale și la nivelul locului de administrare, și, respectiv, în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO), Tulburări psihice, iar „necunoscut” trebuie indicată ca frecvență a apariției.

Descrierea acestor reacții adverse în cadrul acestui tabel trebuie modificată după cum urmează:

Toleranța, dependența fizică și dependența psihologică se pot dezvolta în urma utilizării repetate a DUROGESIC (vezi pct. 4.4).

Toleranța

În cazul utilizării repetate, se poate dezvolta toleranță.

Dependenta de medicamente

Utilizarea repetată a <plasturelui transdermic cu fentanil> poate duce la dependentă de medicament, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependentă de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doză și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

Punctul 4.9

Simptome și semne

<....>

Manifestările supradozajului cu fentanil sunt o extensie a acțiunilor sale farmacologice, cel mai grav efect fiind deprimarea respiratorie. **Leucoencefalopatia toxică a fost observată și în asociere cu supradozajul cu fentanil.**

Prospect

- Prospectul cu informații pentru pacient punctul 2 Ce trebuie să știți înainte să luați/utilizați <plasturele transdermic cu fentanil>

Următoarea formulare trebuie adăugată la atenționare (în căsuța de text) (dacă nu a fost deja adăugată):

Atenționări și precauții

- **Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane - vezi pct. 5 pentru mai multe informații.**

Următoarele formulări existente trebuie eliminate (dacă există):

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații – s-ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice mai îndeaproape dacă:

- (...)
- ~~Dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(ți) abuzat vreodată sau a(ți) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependență”).~~
- ~~Sunteți fumător.~~
- ~~Ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.~~

(...)

Formularea existentă trebuie eliminată (dacă există):

Reacții adverse și plasture transdermic cu fentanil

Utilizarea repetată, pe termen lung, a plasturilor poate reduce eficacitatea medicamentului (este posibil să vă obișnuiți cu el sau să deveniți mai sensibil la durere) sau puteți deveni dependent de acesta. Creșterea dozei de plasturi poate ajuta la reducerea suplimentară a durerii pentru o perioadă de timp, dar poate fi și nocivă. Dacă observați că medicamentul dumneavoastră devine mai puțin eficient, discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să măriti doza sau să reduceți treptat utilizarea de DUROGESIC. De asemenea, dacă aveți motive de îngrijorare cu privire la faptul că puteți deveni dependent, puteți să vă adresați medicului dumneavoastră în acest sens.

Trebuie incluse formulări noi referitoare la toleranță, la TCO și la supradoze accidentale, după cum se arată mai jos (trebuie păstrată o parte din formularea existentă). Din acest motiv, noile atenționări legate de toleranță și de TCO care trebuie incluse în prospectul cu informații pentru pacient, punctul 2, trebuie să preceadă paragraful despre „Simptomele de sevraj la încetarea tratamentului cu <plasturele transdermic cu fentanil>”, dacă este prezent. Cel puțin paragraful trebuie să preceadă punctul din prospectul cu informații pentru pacient referitor la „Alte medicamente și <plasturele transdermic cu fentanil>”. Atenționarea trebuie formulată după cum urmează:

Utilizarea pe termen lung și toleranța

Acest medicament conține fentanil, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată a analgezicelor opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (familiarizarea cu acesta, cunoscută sub numele de toleranță la medicament). De asemenea, este posibil să deveniți mai sensibil la durere în timp ce utilizați <plasturele transdermic cu fentanil>. Aceasta este cunoscută sub numele de hiperalgezie. Creșterea dozei de plasturi poate ajuta la reducerea suplimentară a durerii pentru o perioadă de timp, dar poate fi și nocivă. Dacă observați că medicamentul dumneavoastră devine mai puțin eficient, discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să măriti doza sau să reduceți treptat utilizarea <plasturei transdermic de fentanil>.

Dependentă și adicție

Utilizarea repetată a <denumirea medicamentului> poate duce, de asemenea, la dependentă, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradoză care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei mai lungi de utilizare. Dependentă sau adicția vă pot face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o utilizați sau frecvența cu care trebuie să o utilizați. Este posibil să simțiți că trebuie să continuați să utilizați medicamentul, chiar și atunci când acesta nu vă ajută la ameliorarea durerii.

Riscul de a deveni dependent variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de <plasturele transdermic cu fentanil> dacă:

- **Dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(ti) abuzat vreodată sau a(ti) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependentă”).**
- **Sunteți fumător.**
- **Ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.**

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării <plasturelui transdermic cu fentanil>, poate fi un semn că ați devenit dependent.

- **Trebuie să utilizați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră**
- **Trebuie să utilizați mai mult decât doza recomandată**
- **Utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”;**
- **Ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia;**
- **Când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”)**

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță.

- Prospectul cu informații pentru pacient, punctul 3. Cum să utilizați <plasturele transdermic cu fentanil>

Înainte de a începe tratamentul și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și despre ceea ce vă puteți aștepta de la utilizarea <plasturelui transdermic cu fentanil>, când și cât timp trebuie să îl luați, când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și când trebuie să îl opriți (vezi și pct. 2, simptomele de sevraj la întreruperea tratamentului cu <plăsture transdermic cu fentanil>).

- Prospectul cu informații pentru pacient, punctul 4. Reacții adverse posibile

Adăugați **dependența** ca reacție adversă cu frecvența „necunoscută” în lista reacțiilor adverse, după cum urmează:

- **Puteti deveni dependent de <plasturele transdermic cu fentanil> (vezi pct. 2).**

Formularea actuală din lista reacțiilor adverse trebuie să fie ușor modificată:

Utilizarea repetată a plasturilor ~~poate~~ **poate** reduce eficacitatea medicamentului (vă obișnuiți cu el sau puteți deveni mai sensibil la durere) sau este posibil **puteti** deveni dependent de el.

În plus, paragraful referitor la supradozaj trebuie actualizat:

Un supradozaj poate duce la:

<....>

Semnele de supradozaj includ probleme de respirație sau respirație superficială, oboseală, somnolență extremă, incapacitatea de a gândi clar, de a merge sau de a vorbi în mod normal și senzație de leșin, amețală sau confuzie. **Un supradozaj poate duce, de asemenea, la o afecțiune cerebrală numită leucoencefalopatie toxică.**

- Prospectul cu informații pentru pacient, punctul 5. Unde trebuie să păstrați plasturiile
În cazul în care formulările de mai jos nu au fost puse în aplicare, includeți următoarele condiții de păstrare:

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane. Acesta poate cauza vătămări grave și poate fi letal pentru persoanele care pot lua acest medicament din greșeală sau în mod intenționat, atunci când nu le-a fost prescris.

Etichetarea ambalajului exterior

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Trebuie adăugată următoarea atenționare (locul și modul de prezentare care urmează să fie stabilite de comun acord cu autoritățile naționale competente):

Utilizarea sau ingestia accidentală poate fi letală

Etichetarea ambalajului primar

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Dacă spațiul o permite, trebuie adăugată următoarea atenționare:

Utilizarea sau ingestia accidentală poate fi letală

Soluție injectabilă de fentanil (toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață):

- RCP pct. 4.9

Trebuie adăugat următorul simptom al supradozajului:

Leucoencefalopatia toxică a fost observată în asociere cu supradozajul cu fentanil.

- Prospectul cu informații pentru pacient, punctul 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați <soluție injectabilă de fentanil>

Atenționări și precauții

Se elimină termenul "pe termen lung" în conformitate cu formularea din RCP:

Utilizarea repetată ~~pe termen lung~~ a analgezicelor opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (vă obișnuți cu el). De asemenea, poate duce la dependență și abuz, ceea ce poate duce la supradozaj cu potențial letal. Dacă aveți motive de îngrijorare cu privire la faptul că puteți deveni dependent de [medicamentul care conține fentanil], este important să vă adresați medicului dumneavoastră.

- Prospectul cu informații pentru pacient, punctul 3. Cum să luați <soluție injectabilă de fentanil>

Trebuie adăugat următorul simptom de supradozaj (și semnificația acestuia):

O tulburare cerebrală (cunoscută sub numele de leucoencefalopatie toxică)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din decembrie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	30 ianuarie 2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	30 martie 2023