

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre fentanyl (transdermálne náplasti, injekčný roztok – liek registrovaný iba na vnútroštátnej úrovni) sú vedecké závery nasledovné:

V rámci aktuálneho obdobia PSUR boli k dispozícii dôležité bezpečnostné aktualizácie informácií o lieku (PI) pre transdermálne náplasti fentanylu týkajúce sa rizika zneužívania, závislosti a vysadenia, vrátane zosilneného upozornenia týkajúceho sa poruchy používania opioidov (opioid use disorder, OUD). Predpokladá sa, že injekčný roztok fentanylu (i.v. a i.m.) je určený na akútne a krátkodobé použitie. Vzhľadom na možnosť nesprávneho použitia a zneužitia aj fentanýlium-dihydrogen-citrátu sa však od držiteľov rozhodnutia o registrácii injekčného roztoku fentanylu takisto požaduje, aby do SPC časti 4.4 doplnili zosilnené upozornenie týkajúce sa poruchy používania opioidov a aby zodpovedajúcim spôsobom zmenili a doplnili aj PIL.

Početné prípady (väčšina z nich nie sú závažné) z krajín EHP hlásili preferované termíny problém s príľnavosťou lieku a problém s príľnavosťou pomôcky pri transdermálnych náplastiach fentanylu. Preskúmanie prípadov problémov s príľnavosťou náplasti viedlo k záveru, že pacienti majú byť informovaní o tom, že ich bolesť sa môže náhle zhoršiť, ak náplasť nie je dobre prilepená alebo ak odpadne, a že v takom prípade je potrebné náplasť vymeniť.

Na základe dostupných literárnych dôkazov o fentanyle a opioidoch ako skupine liekov, majú byť lekári a pacienti upozornení na interakciu medzi fentanylom a gabapentínoidmi, pretože súbežné používanie týchto liekov tlmiacich centrálny nervový systém (CNS) zvyšuje riziko sedácie, útlmu dýchania, kómy a smrti. V súhrnoch charakteristických vlastností liekov Lyrica (pregabalín) a Neurontin (gabapentín) schválených v EÚ je riziko útlmu dýchania pri súbežnom užívaní opioidov už uvedené v časti 4.4 a príslušné informácie o bezpečnosti pre tento aditívny účinok sú zahrnuté aj v časti 4.5. Aj v holandskom SPC liekov obsahujúcich oxykodón (t. j. inovatívne lieky) sú v časti 4.5 zahrnuté pregabalín a gabapentín ako antiepileptiká, ktoré môžu spôsobiť útlm CNS, a je tam uvedené upozornenie pre prípad, že sa kombinujú. Podobná aktualizácia sa má implementovať pre lieky s obsahom fentanylu s transmukozálnou cestou podania.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre fentanyl (transdermálne náplasti, injekčný roztok – iba liek schválený na vnútroštátnej úrovni) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fentanyl (transdermálne náplasti, injekčný roztok – iba liek schválený na vnútroštátnej úrovni) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie o registrácii liekov, ktorého sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce fentanyl (transdermálne náplasti, injekčný roztok – iba liek schválený na vnútroštátnej úrovni), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)>

Súhrn charakteristických vlastností lieku

PRAC dospel k záveru, že PI **transdermálnych náplastí fentanylu** všetkých držiteľov rozhodnutia o registrácii sa má zmeniť a doplniť takto:

- Aktualizácia časti 4.5 SPC spočívajúca v pridaní aditívneho účinku gabapentínoidov na útlm CNS. Zodpovedajúcim spôsobom sa má aktualizovať aj PIL.
- Aktualizácia časti 3 PIL spočívajúca v pridaní informácií o nedostatočnej účinnosti, ak náplast' odpadne.

PRAC dospel k záveru, že PI **injekčného roztoku fentanylu** pre všetkých držiteľov rozhodnutia o registrácii sa má zmeniť a doplniť takto:

- Aktualizácia časti 4.4 SPC spočívajúca v pridaní stručného upozornenia o poruche používania opioidov (OUD). Zodpovedajúcim spôsobom sa má aktualizovať aj PIL.
- Aktualizácia časti 4.5 SPC spočívajúca v pridaní aditívneho účinku gabapentínoidov na útlm CNS. Zodpovedajúcim spôsobom sa má aktualizovať aj PIL.

Odporúčajú sa nasledujúce zmeny v informáciách o lieku, ktoré obsahujú liečivo fentanyl (**nový text podčiarknutý a tučným písmom**, vymazaný text prečiarknutý):

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Požadovaná zmena SPC **transdermálnych náplastí fentanylu**:

Časť 4.5:

Lieky s centrálnym účinkom/lieky tlmiace centrálny nervový systém (CNS) vrátane alkoholu a omamných látok tlmiacich CNS

Súbežné používanie < lieku > s inými liekmi tlmiacimi centrálny nervový systém (vrátane benzodiazepínov a iných sedatív/hypnotík, opioidov, celkových anestetík, fenotiazínov, trankvilizérov, sedatívnych antihistaminík, alkoholu a omamných látok tlmiacich CNS), a relaxanciami kostrového svalstva **a gabapentínoidmi (gabapentín a pregabalín)** môže mať za následok útlm dýchania, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.

Požadovaná zmena SPC **injekčného roztoku fentanylu**:

- Časť 4.4:

Lieková závislosť a potenciál zneužitia

Tolerancia a porucha používania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Po opakovanom podávaní opioidov sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická závislosť a psychická závislosť. Riziká sa zvyšujú u pacientov s osobnou anamnézou zneužívania návykových látok (vrátane zneužívania alebo závislosti od liekov, drog alebo alkoholu).

Opakované používanie opioidov môže viesť k poruche používania opioidov (Opioid use disorder, OUD). Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie opioidov môže mať za následok predávkovanie a/alebo smrť. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných používateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. veľká depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

- Časť 4.5:

Držiteľia rozhodnutia o registrácii majú pridať **gabapentinoidy (gabapentín a pregabalín)** k existujúcemu upozorneniu o liekoch, ktoré môžu zosilniť útlm dýchania opioidmi v časti o interakciách, napr.:

„Lieky ako barbituráty, benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, neuroleptiká, celkové anestetiká, **gabapentinoidy (gabapentín a pregabalín)** a iné neselektívne látky tlmiace CNS (napr. alkohol) môžu zosilniť útlm dýchania spôsobený opioidmi.“

Písomná informácia pre používateľa

Požadovaná zmena PIL pre transdermálne náplasti fentanylu:

- Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete < liek >

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate:

- Iné lieky proti bolesti, ako sú iné opioidné lieky proti bolesti (napríklad buprenorfín, nalbufrín alebo pentazocín) **a niektoré lieky proti bolesti nervov (gabapentín a pregabalín).**
- Časť 3. Ako používať < liek >

Ak sa vám bolesť zhorší

- **Ak sa vám bolesť po nalepení poslednej náplasti náhle zhorší, náplast' si skontrolujte. Ak už náplast' nie je dobre prilepená alebo vám odpadla, vymeňte si ju (pozri aj časť Ak náplast' odpadne).**
- Ak sa vaša bolesť **v priebehu času** počas používania týchto náplastí zhorší, lekár môže vyskúšať náplast' s vyššou silou alebo vám pridať ďalšie lieky proti bolesti (alebo oboje).
- Ak zvýšenie sily náplasti nepomôže, lekár môže rozhodnúť o ukončení používania náplasti.

Požadovaná zmena PIL liekov s obsahom fentanylu vo forme injekčného roztoku:

- Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete [liek s obsahom fentanylu vo forme injekčného roztoku]

Upozornenia a opatrenia

Odstráňte toto upozornenie (alebo podobné upozornenie), ak je prítomné:

~~Ak ste niekedy zneužívali opioidy, alkohol, lieky na predpis alebo drogy alebo ste boli od nich závislý, informujte o tom svojho lekára.~~

Odstráňte toto upozornenie (alebo podobné upozornenie), ak je prítomné: ~~Opakované používanie lieku môže viesť k tomu, že liek je menej účinný (zvyknete si naň) alebo sa od neho stanete závislým.~~

Predtým, ako použijete [liek s obsahom fentanylu vo forme injekčného roztoku], povedzte svojmu lekárovi, ak:

[...]

– ste vy alebo niekto z vašej rodiny niekedy zneužíval alkohol, lieky na predpis alebo nelegálne drogy alebo bol od nich závislý („závislosť“).

– ste fajčiar.

– ste niekedy mali problémy s náladou (depresia, úzkosť alebo porucha osobnosti) alebo ste sa liečili u psychiatra na iné duševné choroby.

[...]

Opakované dlhodobé používanie opioidných liekov proti bolesti môže viesť k tomu, že liek bude menej účinný (zvyknete si naň). Môže viesť aj k závislosti a zneužívaniu, čo môže mať za následok život

ohrozujúce predávkovanie . Ak máte obavy, že sa môžete stať závislým od [lieku obsahujúceho fentanyl], je dôležité, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate:

- Niektoré lieky proti bolesti nervov (gabapentín a pregabalín).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh december 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	31. januára 2022
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	31. marca 2022