

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za fentanil (transdermalni obliži, raztopina za injiciranje – samo za zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po nacionalnem postopku) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V zadnjem obdobju za oceno PSUR je v informacijah o zdravilu prišlo do pomembnih posodobitev varnostnih informacij za transdermalne obliže s fentanilom glede tveganja za zlorabo in odvisnost ter glede prekinitve odmerjanja, kar vključuje okrepljeno opozorilo na možnost motenj zaradi uživanja opioidov (OUD - *Opioid use disorder*). Za fentanil v raztopini za injiciranje (intravenski in intramuskularni) velja, da je namenjen za akutno in kratkotrajno uporabo. Ker pa je treba upoštevati možnost za napačno uporabo in zlorabo tudi v primeru uporabe fentanilijevega citrata, so tudi imetniki dovoljenja za promet s fentanilom v raztopini za injiciranje pozvani, da v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila navedejo okrepljeno opozorilo na možnost motenj zaradi uživanja opioidov in da ustrezno dopolnijo navodilo za uporabo.

V državah članicah Evropskega gospodarskega prostora (EGP) so v več primerih (večinoma niso bili opredeljeni kot resni) poročali o težavah z adhezijo transdermalnega obliža in adhezijo medicinskega pripomočka pri uporabi transdermalnih obličev s fentanilom. Po pregledu primerov, pri katerih je šlo za težave z adhezijo obliža, so zaključili, da je treba bolnike opozoriti na možnost nenadnega poslabšanja bolečine v primeru, da njihov obliž ni več dovolj dobro prilepljen ali se povsem odlepi in da je treba v takem primeru obliž zamenjati.

Na osnovi razpoložljivih podatkov iz literature za fentanil in opioide kot skupino zdravil je treba zdravnike in bolnike opozoriti na interakcijo med fentanilom in gabapentinoidi, ker sočasna uporaba navedenih zaviralcev centralnega živčnega sistema povečuje tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, koma in smrt. V EU povzetkih glavnih značilnosti zdravil Lyrica (pregabalin) in Neurontin (gabapentin) je tveganje za depresijo dihanja pri sočasni uporabi opioidov že navedeno v poglavju 4.4, ustrezne varnostne informacije o tem aditivnem učinku pa so navedene tudi v poglavju 4.5. Prav tako sta v poglavju 4.5 nizozemskega povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki vsebujejo oksikodon (gre za izdelke inovatorja), pregabalin in gabapentin navedena kot antiepileptika, ki lahko povzročata depresijo centralnega živčnega sistema in za katera velja opozorilo pri uporabi v kombinaciji. Podobna dopolnila so potrebna tudi za zdravila s transmukoznim vnosom, ki vsebujejo fentanil.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za fentanil (transdermalni obliži, raztopina za injiciranje – samo za zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po nacionalnem postopku) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) fentanil (transdermalni obliži, raztopina za injiciranje – samo za zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po nacionalnem postopku) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo fentanil (transdermalni obliži, raztopina za injiciranje – samo za zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po nacionalnem postopku), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilu za **transdermalne obliže s fentanilom** vseh imetnikov dovoljenja za promet s temi zdravili dopolniti kot sledi:

- Poglavje 4.5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila je treba dopolniti z navedbo aditivnega učinka gabapentinoidov na depresijo centralnega živčnega sistema. Temu ustrezno je treba dopolniti tudi navodilo za uporabo.
- Poglavje 3 v navodilu za uporabo je treba dopolniti z navedbo informacije, da obliž, ki se odlepi, ni več učinkovit.

Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilu za **fentanil v raztopini za injiciranje** vseh imetnikov dovoljenja za promet s temi zdravili dopolniti kot sledi:

- Poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti zdravila je treba dopolniti z jedrnatim opozorilom o možnosti motenj zaradi uživanja opioidov (OUD - *Opioid use disorder*). Temu ustrezno je treba dopolniti tudi navodilo za uporabo.
- Poglavje 4.5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila je treba dopolniti z navedbo aditivnega učinka gabapentinoidov na depresijo centralnega živčnega sistema. Temu ustrezno je treba dopolniti tudi navodilo za uporabo.

Priporočene so naslednje spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo učinkovino fentanil (**novi besedilo je podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~):

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Zahtevane spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila za **transdermalne obliže s fentanilom**:

Poglavje 4.5

Zdravila z delovanjem na osrednji živčni sistem/ zaviralci centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z alkoholom in narkotiki z zaviralnim delovanjem na CŽS

Sočasna uporaba < zdravilo > z drugimi zdravili z zaviralnim učinkom na centralni živčni sistem (vključno z benzodiazepini in drugimi sedativi/hipnotiki, opioidi, splošnimi anestetiki, fenotiazini, trankvilizanti, sedativnimi antihistaminiki, alkoholom in zdravili, ki zavirajo delovanje CŽS), ~~in~~ relaksanti skeletnih mišic **in gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom)** lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, koma ali smrt.

Zahtevane spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila za **fentanil v raztopini za injiciranje**:

- Poglavlje 4.4

Odvisnost in potencial za zlorabo

Toleranca in motnje zaradi uživanja opioidov (zloraba in odvisnost)

Po večkratni uporabi opioidov se lahko pojavi toleranca ter telesna in duševna odvisnost. Tveganje je povečano pri bolnikih z osebno anamnezo zlorabe substanc (vključno z zlorabo ali zasvojenostjo z drogami ali alkoholom).

Večkratna uporaba opioidov lahko vodi do motenj zaradi uživanja opioidov (OUD - Opioid use disorder). Zloraba ali namerna napačna uporaba opioidov lahko vodi v prekomerno odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj motenj zaradi uživanja opioidov je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko (pri starših ali sorojencih) anamnezo motenj zaradi uživanja substanc (vključno z motnjami zaradi uživanja alkohola), pri aktivnih uporabnikih tobačnih izdelkov in pri bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. hude depresije, anksiozne motnje in osebnostne motnje).

- Poglavlje 4.5

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v poglavju o interakcijah v obstoječe opozorilo glede zdravil, ki lahko stopnjujejo depresijo dihanja, ki jo povzročajo opioidi, dodati **gabapentinoide (gabapentin in pregabalin)**, npr:

“Zdravila, kot so barbiturati, benzodiazepini in podobna zdravila, nevroleptiki, splošni anestetiki, **gabapentini (gabapentin in pregabalin)** in drugi neselektivni zaviralci centralnega živčnega sistema (npr. alkohol) lahko stopnjujejo depresijo dihanja, ki jo povzročajo opioidi.”

Navodilo za uporabo

Zahtevane spremembe v navodilu za uporabo za transdermalne obliže s fentanilom:

- Poglavlje 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili < zdravilo >

Posebej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete:

- druga zdravila za lajšanje bolečine, kot so druga opioidna protibolečinska zdravila (npr. buprenorfin, nalbufin ali pentazocin) **in določena protibolečinska zdravila za lajšanje nevropatičnih bolečin, to je bolečin zaradi okvare živcev (gabapentin in pregabalin).**
- Poglavlje 3 Kako uporabljati < zdravilo >

Če se bolečina poslabša

• Če se bolečina nenadoma poslabša po tem, ko ste namestili zadnji obliž, ga morate preveriti. Če obliž ni več dobro prilepljen ali se je povsem odlepil, ga morate zamenjati (glejte tudi poglavje Če se vam obliž odlepi)

- Če se med uporabo obliža bolečina **sčasoma** poslabša, zdravnik lahko poskusi z večjo jakostjo obliža ali pa vam predpiše dodatna protibolečinska zdravila (ali oboje).
- Če povečevanje jakosti obliža ne pomaga, se bo zdravnik morda odločil, da prenehate z uporabo obližev.

Zahtevane spremembe v navodilu za uporabo zdravil s fentanilom v raztopini za injiciranje:

- Poglavlje 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili [zdravilo s fentanilom v raztopini za injiciranje]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če je v besedilu naslednje (ali temu podobno) opozorilo, ga izbrišite:

Povejte svojemu zdravniku, če ste kdaj koli zlorabljali ali bili odvisni od opioidov, alkohola, zdravil na recept ali prepovedanih drog.

Če je v besedilu naslednje (ali temu podobno) opozorilo, ga izbršite: ~~Pri ponavljajoči uporabi obliža lahko postane zdravilo manj učinkovito (nanj se navadite) ali postanete od njega odvisni.~~

Pred uporabo [zdravila s fentanilom v raztopini za injiciranje] povejte svojemu zdravniku, če karkoli od spodaj navedenega velja za vas:

[...]

- če ste vi ali kdo od vaših sorodnikov kadar koli zlorabljali ali bili odvisni od alkohola, zdravil na recept ali prepovedanih drog ("zasvojenost"),

- če ste kadilec/kadilka,

- če ste že imeli težave z razpoloženjem (depresijo, anksiozne ali osebne motnje) ali ste se zdravili pri psihiatru zaradi katere od drugih duševnih bolezni

[...]

Pri ponavljajoči, dolgotrajni uporabi opioidnih protibolečinskih zdravil lahko postane zdravilo manj učinkovito (nanj se navadite). To lahko vodi tudi v odvisnost in zlorabo, zaradi česar lahko pride do prevelikega odmerjanja, kar je življenjsko nevarno. Če vas skrbi, da bi lahko postali odvisni od [zdravila s fentanilom], je pomembno, da se posvetujete s svojim zdravnikom.

Posebej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete:

- **določena protibolečinska zdravila za lajšanje nevropatskih bolečin (gabapentin ali pregabalin).**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh decembra 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	31. januar 2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	31. marec 2022