



EVROPSKÁ KOMISE
GENERÁLNÍ SEKRETARIÁT

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	02 -05- 2018	Ref. NEI
Číslo:	5370/2018	Přílohy: 3

V Bruselu dne 2.5.2018
SG-Greffe(2018) D/ 6892

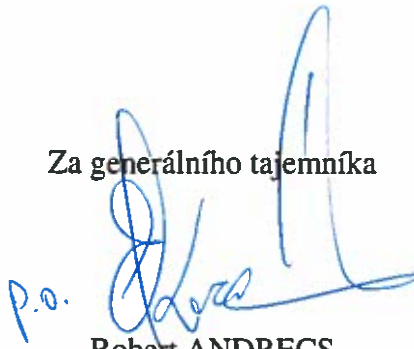
STÁLÉ ZASTOUPENÍ
ČESKÉ REPUBLIKY
PŘI EVROPSKÉ UNII
Rue Caroly, 15
1050 BRUXELLES
BELGIQUE

OZNAMENI PODLE CLANKU 297 SFEU

Věc: PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE (30.4.2018)

Generální sekretariát Vás žádá, abyste laskavě předali ministrovi zahraničních věcí přiložené rozhodnutí.

Za generálního tajemníka

p.o. 
Robert ANDRECS

Příloha : C(2018) 2772 final

CZ





EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo.	02 -05- 2018	Ref. SEI
Číslo: 5370/2018	Přílohy: 2	

V Bruselu dne 30.4.2018
C(2018) 2772 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 30.4.2018

týkající se registrací humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „fentanyl (transmukosální podání)“, v rámci článku 107e směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 30.4.2018

týkající se registrací humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „fentanyl (transmukosální podání)“, v rámci článku 107e směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkající se humánních léčivých přípravků¹, a zejména na čl. 34 odst. 1 a článek 107g uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 22. února 2018,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Byly předloženy pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti týkající se léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku. Tyto zprávy posoudil Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv s ohledem na to, zda by dotčené registrace měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.
- (3) Z vědeckého posouzení Výboru pro humánní léčivé přípravky, jehož závěry jsou uvedeny v příloze I tohoto rozhodnutí, vyplývá, že by mělo být přijato rozhodnutí o změně registrací dotčeného léčivého přípravku.
- (4) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy změň na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze I vnitrostátní registrace léčivých přípravků obsahujících „fentanyl (transmukosální podání)“.

Článek 2

Vnitrostátní registrace léčivých přípravků obsahujících „fentanyl (transmukosální podání)“ se změň na základě změn souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedených v příloze II.

¹ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Článek 3

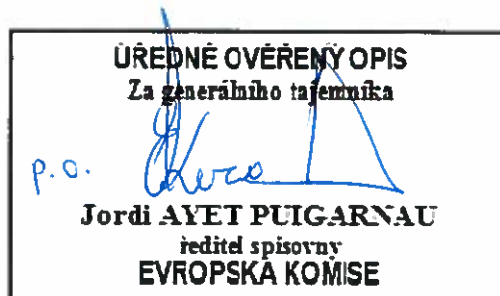
Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 30.4.2018

Za Komisi

Xavier PRATS MONNÉ

generální ředitel



Příloha I
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) fentanylu (transmukózní podání), dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Hyperalgezie

Opioidy indukovaná hyperalgezie představuje stav nociceptivní senzitivace na opioidy charakterizovaný paradoxní odpovědí a zvýšenou bolestí po podání opioidů. Jedná se o známý fenomén související s opioidy a mohl by vysvětlovat ztrátu účinnosti. Toto onemocnění je nutné rozlišovat od tolerance k opioidům a progresu základního onemocnění.

V průběhu posledního přehodnocení bezpečnosti bylo identifikováno 16 nových případů hyperalgezie. Dále byl fenomén hyperalgezie hlášen v klinických hodnoceních, kde byla hyperalgezie primárně sledována jako nežádoucí účinek. V jednom klinickém hodnocení, kde byla sledována hyperalgezie jako primární cílový parametr, byl zaznamenán výskyt hyperalgezie 4,5-6,5 hod po podání fentanylu (Mauermann et al., 2016). V literatuře byly popsány i jiné případy. Do bodu 4.4 byla přidána informace o výskytu tohoto nežádoucího účinku.

Nedostatečná kontrola bolesti

V průběhu posledního přehodnocení bezpečnosti bylo kumulativně u všech přípravků s transmukózním fentanylem identifikováno 698 případů nedostatečné kontroly bolesti. To bylo dále pozorováno i v kontextu francouzského národního průzkumu transmukózních fentanylových přípravků, kde bylo hlášeno 30 případů nedostatečné účinnosti po podání fentanylu.

Vzhledem k potenciálu vzniku závislosti a předávkování u fentanylových přípravků byla v bodě 4.2 SmPC upravena informace týkající se přehodnocení léčby v případě hyperalgezie, ale i v případě tolerance nebo progresu onemocnění, (odkaz na bod 4.4).

Adrenální insuficience a androgenní deficit

Opioidy mají známý vliv na osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo na reprodukční osu: prostřednictvím inhibice produkce ACTH v hypofýze (adrenální insuficience) a prostřednictvím inhibice GnRH v hypothalamu (androgenní deficit). V posledním přehodnocení bezpečnosti bylo hlášeno mnoho případů adrenální insuficience a androgenní deficiencie po podání transmukózních fentanylů. Kauzální vztah a/nebo frekvence těchto událostí však nebyly stanoveny. S ohledem na možnou biologickou věrohodnost souvislosti těchto nežádoucích účinků a podání fentanylu lze považovat přidání informací o potenciálním účinku fentanylu na osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo na reprodukční osu a o souvislosti s adrenální insuficiencí a androgenním deficitem do bodu 5.1 SmPC za opodstatněné.

Abstinční syndrom u novorozenců

Abstinční syndrom u novorozenců je velmi známý účinek opioidů, který může být život ohrožující v případech, kdy není rozpoznán nebo není léčen a bylo by možné mu předcházet pečlivým monitorováním a klinickým postupem . Tato informace je již obsažena v bodě 4.6 SmPC všech transmukózních fentanylových přípravků.. Nicméně byly hlášeny další případy z literatury a během posledního přehodnocení bezpečnosti.. Proto byla tato informace zdůrazněna přidáním informace o tomto nežádoucím účinku do bodu 4.8 SmPC

Závislost a zneužití léku

Závislost a zneužití léku patří k dobře známým problémům týkajících se užívání opioidů. V průběhu hodnoceného období bylo hlášeno 168 případů závislosti na léku a 124 případů zneužití léku převážně spojených se závislostí na léku. V souvislosti s francouzským národním průzkumem bylo hlášeno 109 případů závislosti a zneužití u transmukózních fentanylových přípravků. Z tohoto důvodu je nutné doplnění těchto nežádoucích účinků do bodu 4.8.

Frekvence závislosti

Po léčbě opioidy byly konstantně hlášeny případy závislosti, jedná se o známý nežádoucí účinek. Různé observační studie hlásily výskyt závislosti u pacienta v rozmezí 0 % až 50 %. Nicméně odhad výskytu tohoto účinku je velmi náročný díky komplexitě mnoha faktorů, např. charakteristika pacienta, společenské a jiné vlivy. Z toho důvodu byl bod 4.4 současného SmPC pozměněn z původního „vzácné“ na „je známo, že se vyskytl“ s návaznou aktualizací bodu 4.8.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fentanylu (transmukózní podání), výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících fentanyl (transmukózní podání), zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Pro dotčené léčivé přípravky mají být upozornění doplněna následovně:

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

Při absenci adekvátní kontroly bolesti je nutné vzít v úvahu možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

- Bod 4.4

-Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku fentanylu vzít v úvahu možnost hyperalgie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávek fentanylu, ukončení léčby fentanylem nebo přehodnocení léčby.

-Iatrogenní závislost Je známo, že se po léčebném používání opioidů vyskytla iatrogenní závislost je však vzácná.

- Bod 4.8

Frekvence: není známo

- Abstinční syndrom u novorozenců
- Závislost na léku (návyk)
- Zneužití léku

- Bod 5.1

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo reprodukční osu. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Příbalová informace

- Bod 2

Warnings and precautions

Poradte se se svým lékařem, POKUD při použití přípravku XXX:

- máte bolesti nebo pociťujete zvýšenou citlivost na bolest (hyperalgeii), což neodpovídá zvýšené dávce léku předepsaného Vaším lékařem
- zaznamenáte kombinaci následujících symptomů: pocit na zvracení, zvracení, anorexie, únava, slabost, závrať a nízký krevní tlak. Souhrn těchto příznaků může znamenat potenciálně život ohrožující onemocnění zvané adrenální insuficience. Při tomto onemocnění nadledviny neprodukují dostatečné množství hormonů

- **u Vás při používání opioidů někdy došlo k rozvoji adrenální insuficience nebo nedostatku pohlavních hormonů (androgenního deficitu)**

- *Bod 4*

Frekvence: **není známá**

- **Závislost na léku (návyk)**
- **Zneužití léku**

Dlouhodobá léčba fentanylem během těhotenství může u novorozence způsobit abstinční syndrom, což může vyústit v život ohrožující stav (viz bod 2).