

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 (transdermální náplasti, injekční roztok – pouze přípravek registrovaný na vnitrostátní úrovni) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Pro transdermální náplasti obsahující fentanyl byl v rámci EHP za posledních sedm let zaznamenán pokles počtu nahlášených případů zneužití / nesprávného použití a závislosti. V současném období hodnoceném v pravidelné aktualizované zprávě o bezpečnosti se počet hlášených případů v EHP v porovnání s předchozím jednoletým intervalem dále nezvýšil, ale ani nesnížil. Aby se dosáhlo klesajícího trendu v četnosti hlášení, považují se za nezbytná nová opatření k minimalizaci rizik s cílem zlepšit další informovanost o riziku poruchy v souvislosti s užíváním opioidů (opioid use disorder, OUD). Pro riziko náhodného použití a požití je nutná aktualizace označení na obalu. V posledních pěti letech bylo hlášeno deset relevantních případů u kojenců, které vedly k úmrtí. K náhodné expozici / náhodnému předávkování však dochází nejen u dětí, ale také u dospělých. Případy úmrtí v důsledku náhodné expozice byly hlášeny také u dospělých. Zvláště ohroženy mohou být například starší osoby. Výbor PRAC proto doporučuje uvést na vnějším obalu (a vnitřním obalu) upozornění týkající se náhodného použití a požití.

Pokud jde o doporučení pro předepisující lékaře (body 4.2 a 4.4 souhrnu údajů o přípravku), mezi lékaři panuje shoda ohledně nutnosti stanovení cíle léčby a plánu ukončení léčby, i ohledně informování pacienta o rizicích a projevech poruchy v souvislosti s užíváním opioidů před léčbou a během ní (Hauser a kol., 2021; Dowell a kol., 2016). Vzhledem k případným změnám poměru přínosů a rizik v průběhu času u jednotlivých pacientů je v průběhu léčby opioidy nutné provádět pravidelné přehodnocení. S cílem dále zvýšit povědomí pacientů a osob, které o ně pečují, byla aktualizována příbalová informace pro pacienty, aby obsahovala informace o projevech poruchy v souvislosti s užíváním opioidů na základě kritérií DSM-5 pro poruchy z užívání látek. Navrhuje se aktualizace bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku s cílem uvést tento bod do souladu s aktualizovaným bodem 4.4. Ačkoli jsou již závislost a tolerance popsány v tabulce nežádoucích účinků v bodě 4.8, tyto pojmy mají být uvedeny i v samotné tabulce s frekvencí „není známo“. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

Všichni držitelé rozhodnutí o registraci transdermálních náplastí obsahujících fentanyl mají aktualizovat body 4.2, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku a související body příbalové informace, aby se dále minimalizovalo riziko poruchy v souvislosti s užíváním opioidů. Pokud to dosud nebylo provedeno, držitelé rozhodnutí o registraci mají do informací o přípravku zahrnout informaci, že transdermální náplasti obsahující fentanyl musí být uchovávány na bezpečném a zabezpečeném místě v souladu s informacemi o přípravku Durogesic.

Celkové důkazy (včetně nejméně dvou případů s možnou příčinnou souvislostí s předávkováním fentanylem) dostatečně dokládají souvislost mezi toxickou leukoencefalopatií a předávkováním fentanylem. Byly navrženy možné základní mechanismy, musí však být dále objasněny. U všech přípravků, na které se vztahuje toto posouzení PSUSA, výbor PRAC doporučuje změnit bod 4.9 souhrnu údajů o přípravku. Příbalová informace má být odpovídajícím způsobem aktualizována.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fentanylu (transdermální náplasti, injekční roztok –

pouze přípravek registrovaný na vnitrostátní úrovni) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících fentanyl (transdermální náplasti, injekční roztok – pouze přípravek registrovaný na vnitrostátní úrovni) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem fentanylu (transdermální náplasti, injekční roztok – pouze přípravek registrovaný na vnitrostátní úrovni) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

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 informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Transdermální náplasti obsahující fentanyl (všichni držitelé rozhodnutí o registraci):

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

Je třeba doplnit následující text o délce a cílech léčby. V příbalové informaci přípravku Durogesic a sladěných příbalových informacích jiných transdermálních náplastí obsahujících fentanyl má být tento text uveden jako vodítko před stávajícím zněním o ukončení léčby:

Délka a cíle léčby

Před zahájením léčby přípravkem <transdermální náplast obsahující fentanyl> je třeba se společně s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit přerušování léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Ukončení léčby přípravkem <transdermální náplast obsahující fentanyl>

<.....>

- Bod 4.4

Pokud již není uveden, doplňte následující text týkající se podmínek uchovávání:

Vzhledem k rizikům spojeným s náhodným požitím, nesprávným použitím a zneužitím, které zahrnují i fatální následky, je nutno pacienty a jejich pečovatele poučit, aby přípravek <transdermální náplast obsahující fentanyl> uchovávali na bezpečném a zajištěném místě, které není pro ostatní přístupné.

Účinky dlouhodobé léčby a tolerance

U všech pacientů se po opakovaném podávání opioidů může vyvinout tolerance k analgetickým účinkům, hyperalgezie, fyzická a psychická závislost, zatímco u některých nežádoucích účinků, jako je zácpa vyvolaná opioidy, se vyvine neúplná tolerance. Zejména u pacientů s chronickou bolestí nenádorového původu bylo zaznamenáno, že u kontinuální dlouhodobé léčby opioidy nemusí dojít k významnému zmírnění intenzity bolesti. **V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě (viz bod 4.2).** Při opakovaném předepisování pacientům se doporučuje pravidelně znovu vyhodnocovat vhodnost dalšího používání přípravku DUROGESIC. Pokud se dojde k rozhodnutí, že pokračování léčby nemá žádný přínos, je nutno dávku snižovat postupně, aby se zamezilo vzniku abstinčních příznaků.

U pacienta fyzicky závislého na opioidech nevysazujte přípravek <transdermální náplast obsahující fentanyl> náhle. Při náhlém ukončení léčby nebo snížení dávky se mohou objevit abstinční příznaky.

Byly hlášeny případy, kdy rychlé vysazování přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl> u pacienta s fyzickou závislostí na opioidech může vést k závažným abstinčním příznakům a nekontrolované bolesti (viz bod 4.2 a bod 4.8). Pokud pacient léčbu již nepotřebuje, je vhodné dávku snižovat postupně, aby se minimalizovaly abstinční příznaky. Vysazování z vysokých dávek může trvat týdny až měsíce.

Abstinenční syndrom z vysazování opioidů se vyznačuje některými nebo všemi následujícími příznaky: neklid, slzení, rinorea, zívání, pocení, zimnice, myalgie, mydriáza a palpitace. Mohou se rovněž rozvinout další příznaky, včetně podrážděnosti, agitovanosti, úzkosti, hyperkineze, třesu, slabosti, nespavosti, nechutenství, křečí v břiše, nauzey, zvracení, průjmu, zvýšeného krevního tlaku, zrychleného dýchání nebo zrychleného tepu.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Opakované používání přípravku <název přípravku> může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). **Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit.** Zneužívání nebo úmyslné nesprávné použití přípravku DUROGESIC může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem <transdermální náplast obsahující fentanyl> a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů léčených opioidy mají být sledovány známky OUD, jako je jednání s cílem získat tento lék (např. příliš časté žádosti o opakované předepsání), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem. To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti. Pokud se má opioid vysadit, viz bod 4.4.

- Bod 4.8

Do souhrnné tabulky nežádoucích účinků je třeba zahrnout **lékovou toleranci** a **závislost**. Pojem „léková tolerance“ má být uveden ve třídě orgánových systémů „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ a pojem „závislost“ ve třídě orgánových systémů „Psychiatrické poruchy“ s frekvencí „není známo“.

Popis nežádoucích účinků pod touto tabulkou má být pozměněn takto:

Při opakovaném použití přípravku DUROGESIC se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost (viz bod 4.4).

Tolerance

Při opakovaném použití se může vyvinout tolerance.

Závislost na léku

Opakované používání přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl> může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

- **Bod 4.9**

Příznaky a známky

<....>

Projevy předávkování fentanylem spočívají v rozšíření jeho farmakologických účinků, přičemž nejzávažnějším je respirační deprese. **Při předávkování fentanylem byla rovněž pozorována toxická leukoencefalopatie.**

Příbalová informace

- Bod 2 příbalové informace: Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <transdermální náplast obsahující fentanyl> používat

Do upozornění (v rámečku) je třeba doplnit tento text (pokud již není uveden):

Upozornění a opatření

- **Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kde k němu nemají ostatní osoby přístup – další informace jsou uvedeny v bodě 5.**

Je třeba odstranit (jsou-li uvedena) tato stávající znění:

Před použitím tohoto přípravku se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud se Vás týká cokoli z následujícího – lékař Vás bude možná muset pečlivěji sledovat, pokud:

- (...) ~~—~~
- ~~— jste Vy nebo někdo z Vaší rodiny zneužíval(a) nebo byl(a) závislý(á) na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo nelegálních drogách (závislost).~~
- ~~— jste kuřák (kuřačka).~~
- ~~— jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.~~

(...)

Stávající znění má být odstraněno (pokud je uvedeno):

Nežádoucí účinky a fentanyl ve formě transdermální náplasti

~~Opakované dlouhodobé používání náplastí může vést ke snížené účinnosti léčivého přípravku (můžete si na něj zvyknout nebo můžete být citlivější k bolesti) nebo se na něm můžete stát závislý(á). Zvyšování dávky v náplastech může pomoci dále na chvíli omezit bolest, ale může to být také škodlivé. Pokud si všimnete, že je přípravek méně účinný, poradte se se svým lékařem. Lékař určí, zda je pro Vás lepší zvýšit dávku nebo používání přípravku DUROGESIC postupně snižovat. Pokud máte rovněž obavy, že byste se mohli(a) stát závislý(á), můžete se o tom poradit se svým lékařem.~~

Mají být zahrnuta nová znění týkající se tolerance, poruchy z užívání opioidů a náhodného předávkování, jak je uvedeno níže (část stávajícího znění má zůstat zachována). Nová upozornění týkající se tolerance a poruchy z užívání opioidů, která mají být uvedena v bodě 2 příbalové informace, mají předcházet odstavci „Abstinční příznaky při vysazení přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl>“, pokud je uveden. Minimálně tento odstavec má předcházet odstavci příbalové

informace „Další léčivé přípravky a přípravek <transdermální náplast obsahující fentanyl>“. Upozornění má znít takto:

Dlouhodobé používání a tolerance

Tento léčivý přípravek obsahuje fentanyl, což je opioid. Opakované používání opioidních přípravků k léčbě bolesti může vést ke snížené účinnosti (můžete si na něj zvyknout, což se nazývá léková tolerance). Při používání přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl> se také může zvýšit citlivost na bolest. To se nazývá hyperalgezie. Zvyšování dávky v náplastech může pomoci dále na chvíli omezit bolest, ale může to být také škodlivé. Pokud si všimnete, že přípravek je méně účinný, poraďte se se svým lékařem. Lékař určí, zda je pro Vás lepší zvýšit dávku nebo používání přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl> postupně snižovat.

Závislost

Opakované používání přípravku <název přípravku> může také vést k závislosti a zneužívání, což může vést k život ohrožujícímu předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvýšit při vyšší dávce a delší době používání. Závislost může vést k tomu, že si již nemůžete kontrolovat množství léčivého přípravku, který potřebujete používat, nebo jak často jej musíte používat. Můžete mít pocit, že musíte pokračovat v používání léčivého přípravku, i když Vám to nepomáhá zmírnit bolest.

Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých osob liší. Vyšší riziko vzniku závislosti na přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl> můžete mít, pokud:

- **jste Vy nebo někdo z Vaší rodiny zneužíval(a) nebo byl(a) závislý(á) na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo nelegálních drogách (závislost).**
- **jste kuřák (kuřačka).**
- **jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.**

Pokud si při používání přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl> všimnete kterékoli z následujících známek, může se jednat o známku toho, že jste se stal(a) závislým (závislou).

- **Tento léčivý přípravek musíte používat déle, než Vám doporučil lékař.**
- **Musíte použít vyšší než doporučenou dávku.**
- **Tento přípravek používáte z jiných důvodů, než je předepsáno, například „zůstat v klidu“ nebo „pomoci Vám spát“.**
- **Jste se opakovaně a neúspěšně pokoušel(a) přestat tento přípravek používat nebo jej kontrolovat.**
- **Pokud přípravek vysadíte, necítíte se dobře, přičemž po jeho opětovném použití se cítíte lépe („abstinenční příznaky“, „příznaky z vysazení“).**

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, poraďte se se svým lékařem, abyste probral(a), jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné přípravek vysadit a jak to učinit bezpečně.

- **Bod 3 příbalové informace. Jak se přípravek <transdermální náplast obsahující fentanyl> používá**

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař také probere, co můžete očekávat od používání přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl>, kdy a jak dlouho jej musíte používat, kdy se obrátit na svého lékaře a kdy musíte přípravek vysadit (viz také bod 2, Abstinenční příznaky při vysazení přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl>).

- **Bod 4 příbalové informace. Možné nežádoucí účinky**

Do seznamu nežádoucích účinků přidejte nežádoucí účinek **závislost** s frekvencí „není známo“ s tímto zněním:

- **Můžete se stát závislý(á) na přípravku <transdermální náplast obsahující fentanyl> (viz bod 2).**

Stávající znění v seznamu nežádoucích účinků má být mírně pozměněno:

Opakované používání náplastí může vést ke snížené účinnosti přípravku (můžete si na něj zvyknout nebo můžete být citlivější k bolesti) nebo se na něm můžete stát závislý(á).

Dále je třeba aktualizovat odstavec o předávkování:

Předávkování může mít za následek:

<....>

Příznaky předávkování zahrnují potíže s dýcháním nebo mělké dýchání, únavu, mimořádnou ospalost, neschopnost jasného myšlení, neschopnost normální chůze nebo řeči a pocit na omdlení, závrať nebo zmatenost. **Předávkování může také způsobit poruchu mozku známou jako toxická leukoencefalopatie.**

- **Bod 5 příbalové informace. Kde máte náplasti uchovávat**

V případě, že níže uvedená znění nejsou uvedena, uveďte tyto podmínky uchovávání:

Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup. Tento přípravek může způsobit závažné poškození nebo úmrtí osobám, kterým nebyl předepsán a použily ho náhodně nebo úmyslně.

Označení na vnějším obalu

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Má být doplněno toto upozornění (místo a uspořádání je třeba dohodnout s příslušnými národními orgány):

Náhodné použití nebo požití přípravku může vést k úmrtí.

Označení na vnitřním obalu

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Pokud to prostor dovolí, má být doplněno toto upozornění:

Náhodné použití nebo požití přípravku může vést k úmrtí.

Injekční roztok obsahující fentanyl (všichni držitelé rozhodnutí o registraci):

- Bod 4.9 souhrnu údajů o přípravku

Je třeba doplnit tento příznak předávkování:

Při předávkování fentanylem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

- Bod 2 příbalové informace. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <injekční roztok obsahující fentanyl> používat

Upozornění a opatření

V souladu se zněním souhrnu údajů o přípravku odstraňte pojem „dlouhodobé“:

Opakované ~~dlouhodobé~~ používání opioidů k léčbě bolesti může vést ke snížené účinnosti léčivého přípravku (můžete si na něj zvyknout). Může také vést k závislosti a zneužívání, což může vést k život ohrožujícímu předávkování. Máte-li obavy, že byste se mohl(a) stát závislý(á) na přípravku [přípravek obsahující fentanyl], je důležité, abyste se poradil(a) se svým lékařem.

- Bod 3 příbalové informace. Jak se přípravek <injekční roztok obsahující fentanyl> používá

Je třeba doplnit tento příznak předávkování (a jeho význam):

porucha mozku (známá jako toxická leukoencefalopatie)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	30. ledna 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	30. března 2023