

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) fentanylu (transdermální náplasti, injekční roztok - pouze přípravky registrované na vnitrostátní úrovni) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Během hodnoceného období PSUR došlo k důležitým aktualizacím bezpečnostních informací o přípravku (PI, product information) ve formě transdermálních náplastí s fentanylem týkajících se rizika zneužívání, vzniku závislosti a abstinenčních příznaků, včetně zesílení upozornění na problémy související s užíváním opioidů (OUD, opioid use disorder). Je známo, že injekční roztok fentanylu (i.v. a i.m.) je určen k akutnímu a krátkodobému podávání. Pokud se však vezme v úvahu potenciál nesprávného používání a zneužívání u fentanyl-citrátu, požaduje se, aby držitelé rozhodnutí o registraci injekčního roztoku fentanylu implementovali zesílené varování na riziko OUD do bodu 4.4 SmPC a odpovídajícím způsobem upravili také PIL.

V EHP byly zaznamenány četné problémy s adhezí transdermálních fentanylových náplastí (většina z nich nezávažných), v hlášeních byly popsány jako problémy s adhezí přípravku a problém s adhezí zdravotnického prostředku. Hodnocení těchto případů vedlo k závěru, že je nutné pacienty informovat o tom, že se jejich bolest může náhle zhoršit, pokud náplast dále dobře nedrží nebo se odlepila, přičemž v takovém případě je nutné ji vyměnit.

Na základě dostupných literárních údajů pro fentanyl a opioidy jako skupinu léčiv musí být lékaři a pacienti upozorněni na interakci mezi fentanylem a gabapentinoidy, protože souběžné používání těchto látek tlumících centrální nervový systém (CNS) zvyšuje riziko sedace, útlumu dechu, kómatu a úmrtí. V SmPC schválených v EU pro přípravky Lyrica (pregabalín) a Neurontin (gabapentin) je již riziko útlumu dechu při současném používání opioidů zmíněno v bodě 4.4, přičemž příslušná bezpečnostní informace o tomto aditivním účinku je rovněž uvedena v bodě 4.5. Také v souhrnu údajů o přípravku schváleném v Nizozemsku jsou v bodě 4.5 u přípravků s obsahem oxykodonu (tj. inovativních přípravků) zahrnuty pregabalín a gabapentin jako antiepileptika, jejichž použití v kombinaci s oxykodonem může vést k útlumu funkce CNS. Podobnou aktualizaci je třeba implementovat u přípravků s obsahem fentanylu pro transmukózní cestu podání.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fentanylu (transdermální náplasti, injekční roztok – pouze přípravky registrované na vnitrostátní úrovni) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fentanyl (transdermální náplasti, injekční roztok – pouze přípravky registrované 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 přípravky registrované 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 zvažili 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)

Souhrn údajů o přípravku

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku s obsahem **fentanylu v transdermálních náplastech** všech držitelů rozhodnutí o registraci je třeba změnit následovně:

- Aktualizovat bod 4.5 SmPC přidáním informace o aditivním účinku gabapentinoidů na útlum CNS. Odpovídajícím způsobem se má aktualizovat PIL.
- Aktualizovat bod 3 PIL přidáním informace o nedostatečné účinnosti, pokud se náplast odlepí.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku s obsahem **fentanylu v injekčním roztoku** všech držitelů rozhodnutí o registraci je třeba upravit následovně:

- Aktualizovat bod 4.4 SmPC přidáním stručného upozornění na poruchu z užívání opioidů (OUD). Odpovídajícím způsobem se má aktualizovat PIL.
- Aktualizovat bod 4.5 SmPC přidáním informace o aditivním účinku gabapentinoidů na útlum CNS. Odpovídajícím způsobem se má aktualizovat PIL.

Doporučují se následující změny informace o léčivých přípravcích obsahujících léčivou látku fentanyl (**nový text je podtržený a tučně**, smazaný text je přeškrtnut):

Souhrn údajů o přípravku

Požadovaná změna SmPC **fentanylu v transdermálních náplastech**:

Bod 4.5

Centrálně působící léčivé přípravky/látky tlumící centrální nervový systém (CNS), včetně alkoholu a narkotik tlumících CNS

Současné užívání < přípravek > spolu s látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně benzodiazepinů a jiných sedativ/hypnotik, opioidů, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, sedativních antihistaminik, alkoholu a narkotik tlumících CNS), myorelaxancií **a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin)** může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.

Požadovaná změna SmPC **fentanylu v injekčním roztoku**:

- Bod 4.4

Léková závislost a potenciál ke zneužívání

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost. ~~Rizika jsou zvýšena u pacientů se zneužíváním látek (včetně zneužívání léčiv nebo alkoholu nebo závislosti na nich) v osobní anamnéze.~~

Opakované používání opioidů může vést k poruše z užívání opioidů (opioid used disorder, OUD). Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či 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.

- Bod 4.5

Držitelé rozhodnutí o registraci mají v bodě interakcí přidat ke stávajícímu upozornění na léčiva, která mohou potencovat respirační deprese z opioidů, **gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin)**, např:

„Léčiva jako barbituráty, benzodiazepiny nebo příbuzná léčiva, neuroleptika, celková anestetika, **gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin)** a další neselektivní látky tlumící CNS (např. alkohol) mohou potencovat útlum dechu navozený opioidy.“

Příbalová informace

Požadovaná změna PIL u fentanylu v transdermálních náplastech:

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete < přípravek > používat

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, zejména pokud užíváte:

- jiné přípravky k léčbě bolesti, jako jsou jiné opioidy (jako je buprenorfin, nalbufin nebo pentazocin) **a některé přípravky k léčbě bolesti nervového původu (gabapentin a pregabalin)**.
- Bod 3 Jak se < přípravek > používá

Pokud se bolest zhorší

• Pokud se bolest po nalepení poslední náplasti náhle zhorší, zkontrolujte si náplast. Pokud již náplast není dobře přilepená nebo se Vám odlepila, vyměňte si ji (viz také odstavec Pokud se náplast odlepí)

- Pokud se **časem** během používání těchto náplasti bolest zhorší, může lékař zkusit náplast s vyšší silou (s vyšším obsahem léčivé látky) nebo Vám přidá další přípravky k léčbě bolesti (nebo obojí).
- Pokud zvýšení síly náplasti nepomůže, může lékař rozhodnout, že přestanete náplasti používat.

Požadovaná změna PIL u fentanylu v injekčním roztoku:

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete [přípravek s obsahem fentanylu v injekčním roztoku] používat

Upozornění a opatření

Odstraňte toto upozornění (nebo podobné upozornění), pokud je přítomné:

~~Informujte svého lékaře, pokud jste někdy zneužíval(a) nebo byl(a) závislý(á) na opioidech, alkoholu, lécích na předpis nebo na drogách.~~

Odstraňte toto upozornění (nebo podobné upozornění), pokud je přítomno: ~~Opakované používání tohoto přípravku může vést k nižší účinnosti (zvyknete si na něj) nebo ke vzniku závislosti.~~

Dříve než začnete [přípravek s obsahem fentanylu v injekčním roztoku] používat, informujte lékaře, jestliže:

[...]

- jste Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny někdy zneužíval nebo byl závislý na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo nelegálních drogách („závislost“).

- jste kuřák (kuřačka).

- jste měl(a) někdy v minulosti problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

[...]

Opakované dlouhodobé používání opioidů k léčbě bolesti může vést k tomu, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj). Může vést i ke vzniku závislosti a zneužívání, což může mít za následek život ohrožující předávkování. Pokud se obáváte, že se můžete stát na [přípravek obsahující fentanyl] závislý(á), je důležité, abyste se poradil(a) se svým lékařem.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, zejména pokud užíváte:

- **Některé přípravky k léčbě bolesti nervového původu (gabapentin a pregabalin).**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	31. ledna 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	31. března 2022