

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) buprenorfinu (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) byly přijaty tyto vědecké závěry PRAC:

S ohledem na dostupné údaje ze spontánních zdrojů a literatury o interakcích mezi opioidy, gabapentinoidy a anticholinergiky a s přihlédnutím ke stávajícím varováním v informacích o přípravku týkajících se jiných přípravků obsahujících opioidy dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravcích obsahujících buprenorfin (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Vzhledem k dostupným údajům z literatury a ze spontánních hlášení o rizicích intoxikace u pediatrické populace, včetně některých fatálních případů, dospěl výbor PRAC k závěru, že by příbalové informace přípravků obsahujících buprenorfin (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) měly být odpovídajícím způsobem změněny (s výjimkou přípravků, u nichž není podle pokynů v informacích o přípravku povoleno domácí užití pacienty).

Vzhledem k dostupným údajům o riziku chyb v medikaci v souvislosti s nesprávnou cestou podání (např. intradermálně, intramuskulárně, intravenózně) dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravcích obsahujících buprenorfin (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) určených pouze k subkutánní injekci mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o riziku závislosti/zneužívání z případů hlášených po uvedení na trh a z literatury a s přihlédnutím ke stávajícím varováním v informacích o přípravku jiných přípravků obsahujících opioidy dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravcích obsahujících buprenorfin (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) mají být aktualizovány tak, aby se zdůraznilo riziko závislosti/zneužívání doplněním negativních důsledků poruchy z užívání opioidů a identifikovaných rizikových faktorů v souladu s upozorněním, které již bylo implementováno u jiných opioidů.

Vzhledem k dostupným údajům o kazivosti zubů z literatury a ze spontánně nahlášených případů zahrnujících v některých případech blízkou časovou souvislost a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi buprenorfinem (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) pro bukální podání a kazivostí zubů přinejmenším za opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících buprenorfin (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) pro bukální podání mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se buprenorfinu (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících buprenorfin (všechny lékové formy s výjimkou implantátů) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravcích 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 informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Pokud již nebylo podobné znění zavedeno, doporučují se následující změny v informacích o přípravku týkajících se léčivých přípravků obsahujících buprenorfin (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~).

1.) Interakce s gabapentinoidy a anticholinergiky – VŠECHNY PŘÍPRAVKY

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Pokud již nebylo podobné znění uvedeno, doporučují se následující změny v informacích o přípravku týkajících se léčivých přípravků obsahujících buprenorfin (nový text **podtržený a tučný**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~), kde je to náležité (např. v případném podvodu „farmakodynamika“).

Interakce má být přidána následovně. Pokud je již v bodě 4.5 SmPC obsažena identická formulace „Současné <užívání><používání> <léčivého přípravku> s [...] může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.“, může být nový navrhovaný text (tj. „gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin)“) přidán ke stávající větě. Pokud identické znění jako v předchozí větě není již obsaženo v bodě 4.5 SmPC, lze novou navrhovanou větu přidat přímo za stávající znění o interakci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky, jež by mohla vést k zesílení účinků na CNS (např. přímo za „Při současném <užívání><používání><léčivého přípravku> s jinými centrálně působícími léčivými přípravky, včetně alkoholu, je třeba vzít v úvahu zesílení účinků na CNS (viz bod 4.8).“).

Současné <užívání> <používání> <léčivého přípravku> s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém [...] a gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4).

[...]

Současné podávání buprenorfinu s anticholinergiky nebo léky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, svalová relaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení nežádoucích anticholinergních účinků.

Změny, které mají být zahrnuty do příslušných bodů příbalových informací (nový text **podtržený a tučný**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Příbalová informace

- Bod 2

Přidat do stávajícího seznamu bodů v části „Další léčivé přípravky a <název léčivého přípravku>“ (např. s podtitulem „Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo byste mohli(a) užívat další léčivé přípravky“ (nebo podobně) nebo „Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud užíváte“ (nebo podobně)).

Další léčivé přípravky a [název léčivého přípravku]

Svého lékaře nebo lékárníka informujte o veškerých lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat

- Gabapentin nebo pregabalin k léčbě epilepsie nebo bolesti způsobené nervovými problémy (neuropatická bolest).

[...]

- léky na léčbu deprese;

- léky používané k léčbě alergií, k léčbě nevolnosti z cestování nebo pocitu na zvracení (antihistaminika nebo antiemetika);

- léky na léčbu psychiatrických poruch (antipsychotika nebo neuroleptika);

- léky uvolňující svalové křeče;

- léky k léčbě Parkinsonovy choroby;

2.) Náhodná expozice a uchovávání na bezpečném místě – [VŠECHNY LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY s výjimkou těch, u kterých není povoleno použití pacienty v domácím prostředí podle pokynů v informacích o přípravku](#)

- Bod 5

Kde máte uchovávat <název léčivého přípravku>

[...]

Mají být doplněny následující informace. Pokud existuje stávající text týkající se doporučení pro uchovávání (např. ohledně teploty nebo uzamčeného prostoru), přidejte nový text podle potřeby přímo nad nebo přímo pod stávající informace.

Tento léčivý přípravek uchovávejte na bezpečném místě, kde k němu nemají přístup jiné osoby. Může způsobit závažné poškození zdraví a být smrtelný pro osoby, které mohou tento léčivý přípravek použít omylem nebo záměrně, i když jim nebyl předepsán.

3) Chyby při podávání – [POUZE K SUBKUTÁNNÍMU INJEKČNÍMU PODÁNÍ](#)

Příbalová informace

- Část „Návod k použití pro zdravotnické pracovníky“

Mají být doplněny následující informace:

Důležité informace

- Injekce mají být podávány **POUZE** podkožně.

Označení

- Na vnějším obalu musí být uvedeny následující údaje

Bod 5 ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

POUZE pro subkutánní podání

4.) Poruchy způsobené používáním opioidů

PRO PŘÍPRAVKY S INDIKACÍ BOLESTI:

Souhrn údajů o přípravku

*Pokud již není podobné znění zavedeno v bodě 4.2, doporučují se následující změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících buprenorfin (nový text **podtržený a tučný**), případně s přihlédnutím ke stávajícímu textu.*

- Bod 4.2

Způsob podání

[...]

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem [název léčivého přípravku] má být společně s pacientem dohodnuta léčebná strategie včetně délky léčby, cílů léčby a plánu ukončení léčby v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. Během léčby má lékař s pacientem často komunikovat, aby zhodnotil potřebu pokračování léčby, zvážil její ukončení a v případě potřeby upravil dávkování. Pokud pacient již nevyžaduje léčbu přípravkem [název léčivého přípravku], může být vhodná dávka postupně snižovat, aby se předešlo příznakům z vysazení. Při nedostatečném tlumení bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

[Název léčivého přípravku] se nemá používat déle, než je nutné.

- Bod 4.4

U níže uvedených doporučení mají být stávající formulace příslušných varování nahrazeny následujícími texty, které jsou zvýrazněny tučně a případně podtrženy.

Varování má být přidáno následovně:

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tolerance a porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je [název léčivého přípravku], může vzniknout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů (opiod use disorder, OUD). Opakované <užívání> <používání> přípravku [název léčivého přípravku] může vést k OUD. Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužití nebo úmyslné zneužití přípravku [název léčivého přípravku] může vést k předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodíče nebo sourozenci) poruch spojených s užíváním návykových látek (včetně poruch spojených s konzumací alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s osobní anamnézou jiných duševních poruch (např. velké deprese, úzkosti a poruchy osobnosti).

Před zahájením léčby přípravkem [název léčivého přípravku] a v jejím průběhu mají být s pacientem dohodnuty cíle léčby a plán ukončení léčby (viz bod 4.2). Před zahájením léčby a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a příznacích OUD. Pokud se tyto příznaky objeví, mají být pacienti upozorněni, aby kontaktovali svého lékaře.

Pacienty bude třeba sledovat, zda se u nich neprojeví příznaky chování, při kterém vyhledávají drogy (např. příliš časně žádosti o doplnění léků). To zahrnuje kontrolu souběžně užívaných

opiooidů a psychoaktivních léků (např. benzodiazepinů). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážít konzultaci s odborníkem na závislosti.

Příbalová informace

Stávající znění dotčených varování má být nahrazeno následujícími texty, které jsou zvýrazněny tučně a případně podtrženy.

- Bod 2

Upozornění a opatření

Tolerance, závislost a návyk

Tento léčivý přípravek obsahuje buprenorfin, což je opiooidní léčivý přípravek. Opakované používání opiooidů může vést k tomu, že lék bude méně účinný (zvyknete si na něj, což se označuje jako tolerance). Opakované <užívání> <používání> přípravku [název léčivého přípravku] může také vést k závislosti, zneužívání a návyku, což může mít za následek život ohrožující předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvýšit s vyšší dávkou a delší dobou používání.

Závislost nebo návyk mohou způsobit, že přestanete mít kontrolu nad tím, kolik léku potřebujete používat nebo jak často jej potřebujete používat.

Riziko vzniku závislosti nebo návyku se u jednotlivých osob liší. Riziko, že se stanete závislým/závislou nebo získáte návyk na [název léčivého přípravku], může být vyšší, pokud:

- Vy nebo někdo z rodiny někdy zneužíval(a) alkohol, léky na předpis nebo nelegální drogy nebo na nich byl závislý/závislá („závislost“).

- jste kuřák/kuřačka.

- měl(a) jste někdy v minulosti problémy s náladovostí (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) na psychiatrii z důvodu jiného duševního onemocnění.

Pokud během <užívání> <používání> přípravku [název přípravku] zaznamenáte některý z následujících příznaků, může to být známkou toho, že jste se stal(a) závislým/závislou:

- Musíte lék dostávat déle, než Vám doporučil lékař.

- Musíte dostávat větší než doporučenou dávku.

- Můžete mít pocit, že musíte v používání léku pokračovat, i když Vám nepomáhá ulevit od bolesti.

- Dostáváte lék z jiných než předepsaných důvodů, například abyste se „uklidnil(a)“ nebo abyste „mohl(a) spát“.

- Opakovaně jste se neúspěšně pokoušel(a) s používáním léku přestat nebo jeho <užívání> <používání> kontrolovat.

- Když lék přestanete dostávat, necítíte se dobře a po opětovném podání léku se cítíte lépe („abstinenční účinky“).

Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře a poradte se s ním o nejvhodnějším způsobu léčby, včetně toho, kdy je vhodné léčbu ukončit a jak ji bezpečně ukončit (viz bod 3. Jestliže jste přestal(a) <užívat> <používat> přípravek [název léčivého přípravku]).

- Bod 3. Jak [název léčivého přípravku] používat

<Vždy <podávejte> <užívejte> tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárníka>. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem>.

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby s Vámi lékař probere, co můžete od <užívání>_<používání>_ přípravku [název léčivého přípravku] očekávat, kdy a jak dlouho jej musíte <užívat>_<používat>_ , kdy máte kontaktovat svého lékaře a kdy jej musíte vysadit (viz také část Jestliže jste přestal(a) <užívat>_<používat>_ přípravek [název léčivého přípravku]).

PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY S INDIKACÍ SUBSTITUCE:

Souhrn údajů o přípravku

*Pokud již není podobné znění zavedeno v bodě 4.2, doporučují se následující změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících buprenorfin (nový text **podtržený a tučný**), případně s přihlédnutím ke stávajícímu textu.*

- Bod 4.2

Způsob podání

[...]

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby [název léčivého přípravku] má být společně s pacientem dohodnuta strategie léčby včetně délky léčby a cílů léčby. Během léčby má lékař s pacientem často komunikovat, aby zhodnotil potřebu pokračování léčby, zvážil její ukončení a v případě potřeby upravil dávkování. Pokud pacient již nevyžaduje léčbu přípravkem [název léčivého přípravku], může být vhodné dávku postupně snižovat, aby se předešlo příznakům z vysazení (viz bod 4.4).

- Bod 4.4

U níže uvedených doporučení mají být stávající formulace příslušných varování nahrazeny následujícími texty, které jsou zvýrazněny tučně a případně podtrženy.

Varování má být přidáno následovně:

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tolerance a porucha užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je [název léčivého přípravku], může vzniknout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů (opiod use disorder, OUD). Zneužití nebo úmyslné zneužití [název léčivého přípravku] může vést k předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) poruch spojených s užíváním návykových látek (včetně poruch spojených s konzumací alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s osobní anamnézou jiných duševních poruch (např. velké deprese, úzkosti a poruchy osobnosti).

Před zahájením léčby přípravkem [název léčivého přípravku] a v jejím průběhu mají být s pacientem dohodnuty cíle léčby a plán ukončení léčby (viz bod 4.2).

Pacienty bude třeba sledovat, zda se u nich neprojeví příznaky chování, při kterém vyhledávají drogy (např. příliš časně žádosti o doplnění léků). Zahrnuje to i kontrolu souběžného užívání opioidů a psychoaktivních léků (např. benzodiazepinů). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na léčbu závislosti.

Příbalová informace

- Bod 2

Stávající znění dotčených varování má být nahrazeno následujícími texty, které jsou zvýrazněny tučně a případně podtrženy.

Upozornění a opatření

Tolerance, závislost a návyk

Tento léčivý přípravek obsahuje buprenorfin, což je opioidní léčivý přípravek. Opakované užívání opioidů může vést k tomu, že lék bude méně účinný (zvyknete si na něj, což se označuje jako tolerance). Opakované <užívání> <používání> přípravku [název léčivého přípravku] může také vést k závislosti, zneužívání a návyku, což může mít za následek život ohrožující předávkování.

Závislost nebo návyk mohou způsobit, že přestanete mít kontrolu nad tím, kolik léku potřebuje <užívat> <používat> nebo jak často jej potřebujete <užívat> <používat> .

Riziko vzniku závislosti nebo návyku se u jednotlivých osob liší. Riziko, že se stanete závislým/závislou nebo získáte návyk na přípravek [název léčivého přípravku], může být vyšší, pokud:

- Vy nebo někdo z rodiny někdy zneužíval alkohol, léky na předpis nebo nelegální drogy nebo na nich byl závislý/závislá („závislost“).

- jste kuřák/kuřačka.

- měl(a) jste někdy v minulosti problémy s náladovostí (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) na psychiatrii z důvodu jiného duševního onemocnění.

Pokud během <užívání> <používání> přípravku [název přípravku] zaznamenáte některý z následujících příznaků, může to být známkou toho, že jste se stal(a) a závislým/závislou:

- Musíte lék dostávat déle, než Vám doporučil lékař.

- Musíte dostávat větší než doporučenou dávku.

- Dostáváte lék z jiných než předepsaných důvodů, například „abyste se uklidnila“ nebo „abyste mohl(a) spát“.

- Opakovaně jste se neúspěšně pokoušel(a) s <užíváním> <používáním> léku přestat nebo jeho <užívání> <používání> kontrolovat.

- Když lék přestanete dostávat, necítíte se dobře a po opětovném podání léku se cítíte lépe („abstinenční účinky“).

Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře a poradte se s ním o nejvhodnějším způsobu léčby, včetně toho, kdy je vhodné léčbu ukončit a jak ji bezpečně ukončit (viz bod 3. Jestliže jste přestal(a) <užívat> <používat> přípravek [název léčivého přípravku]).

PRO VŠECHNY LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Tabulka nežádoucích účinků léčby:

Pod tabulku nebo popis má být doplněn následující odstavec shrnující nežádoucí účinky:

Závislost na lécích

Opakované <užívání> <používání> přípravku [název léčivého přípravku] může vést k závislosti na lécích, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na lécích se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby

opioidy (viz bod 4.4).

5.) Kazivost zubů – PRO LÉČIVÉ PROSTŘEDKY PRO BUKÁLNÍ PODÁNÍ

Pokud je „kazivost zubů“, nežádoucí účinek léčby, již zahrnuta v bodě 4.8 s jinou frekvencí, má být stávající frekvence zachována.

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Mezi gastrointestinální poruchy SOC (třída orgánového systému) mají být přidány tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“: **kazivost zubů**

Příbalová informace

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Neurčeny (z dostupných údajů nelze frekvenci :

kazivost zubů