

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet fentanüüli (transdermaalsed plaastrid, süstelahus – ainult riiklikult registreeritud ravim) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Käesoleval perioodilise ohutusaruande perioodil tehti fentanüüli transdermaalsete plaastrite ravimiteabes olulisi ohutuslaseid muudatusi, mis on seotud kuritarvitamise, sõltuvuse ja ärajätunähtude tekke riskiga, sh tugevdatud hoiatus opioidikasutamise häire (*opioid use disorder*, OUD) kohta. On teada, et fentanüüli süstelahus (i.v. ja i.m.) on mõeldud ägeda valu lühiajaliseks raviks, kuid võttes arvesse, et ka fentanüültsitraadi puhul esineb väärarvitamise ja kuritarvitamise võimalus, tuleb ka fentanüüli süstelahuste müügiloa hoidjatel lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 tugevdatud hoiatus OUD kohta ning kohandada vastavalt ka pakendi infolehte.

Euroopa Majanduspiirkonnas on arvukatel juhtudel (enamik neist mittetõsised) teatatud transdermaalsete plaastrite liimipinnaga seotud probleemidest ja seadme kleepumise probleemist fentanüüli transdermaalsete plaastrite puhul. Plaastri liimipinnaga seotud probleemi juhtude läbivaatamisel jõuti järeldusele, et on vajalik teavitada patsiente valu võimalikust järsust tugevnemisest, kui plaaster ei ole enam korralikult naha külge kinnitunud või on ära tulnud, ning et sellisel juhul tuleb plaaster asendada uuega.

Fentanüüli ja opioidide kui ravimiklassi kohta olemasolevate kirjandusandmete alusel peab arste ja patsiente hoiatama fentanüüli ja gabapentinoide koostoimest, sest nende kesknärvisüsteemi (KNS) depressantide samaaegne kasutamine suurendab sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja surma riski. Euroopa Liidus on ravimite Lyrica (pregabaliin) ja Neurontin (gabapentiin) ravimi omaduste kokkuvõtete lõigus 4.4 juba ära märgitud respiratoorse depressiooni risk samaaegsel opioidide kasutamisel. Asjakohast ohutuslaseid teavet selle aditiivse toime kohta sisaldab ka lõik 4.5. Samuti on Taanis oksükodooni sisaldavate ravimite (st innovatiivsete ravimite) ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku lisatud toimeained pregabaliin ja gabapentiin kui epilepsiavastased ained, mis võivad põhjustada KNSi depressiooni, ja hoiatus nende kombinatsiooni kasutamise kohta. Sarnane uuendus tuleb sisse viia ka fentanüüli limaskestade kaudu manustatavate ravimpreparaatide ravimiteabesse.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Fentanüüli (transdermaalsed plaastrid, süstelahus – ainult riiklikult registreeritud ravim) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et fentanüüli (transdermaalsed plaastrid, süstelahus – ainult riiklikult registreeritud ravim) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele fentanüüli (transdermaalsed plaastrid, süstelahus – ainult riiklikult registreeritud ravim) sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kõik müügiloa hoidjad peavad muutma fentanüüli transdermaalsete plaastrite ravimiteavet järgneval viisil:

-Ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtet lõigus 4.5, lisades gabapentinoide aditiivse KNSi pärssiva toime. Vastavalt tuleb ajakohastada ka pakendi infolehte.

-Ajakohastada pakendi infolehte lõigus 3, lisades teabe toime puudumise kohta juhul kui plaaster tuleb lahti.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kõik müügiloa hoidjad peavad muutma fentanüüli süstelahuse ravimiteavet järgneval viisil:

-Ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtet lõigus 4.4, lisades lühihoiatuse opioidikasutamise häire kohta (*Opioid Use Disorder, OUD*). Vastavalt tuleb ajakohastada ka pakendi infolehte.

-Ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtet lõigus 4.5, lisades gabapentinoide aditiivse KNSi pärssiva toime. Vastavalt tuleb ajakohastada ka pakendi infolehte.

Toimeainet fentanüüli sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet on soovitatav muuta järgnevalt (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud):

Ravimi omaduste kokkuvõte

Nõutav muutus fentanüüli transdermaalsete plaastrite ravimiteabes:

Lõik 4.5

Kesknärvisüsteemile toimivad ravimpreparaadid / kesknärvisüsteemi (KNS) depressandid, sh alkohol ja kesknärvisüsteemi depressantidest narkootilised ained

< Ravimi > samaaegne kasutamine teiste kesknärvisüsteemi depressantidega (sh bensodiasepiinid ja teised rahustid/uinutid, opioidid, üldanestetikumid, fenotiasiinid, trankvillisaatorid, sedatiivse toimega antihistamiinid, alkohol ja kesknärvisüsteemi depressantidest narkootilised ained), ja skeletilihaste lõõgastajatega ja gabapentinoidega (gabapentiin ja pregabaliin) võib põhjustada respiratoorset depressiooni, hüpotensiooni, väljendunud sedatsiooni, koomat või surma.

Nõutav muutus fentanüüli süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõttes:

- Lõik 4.4

Ravimsõltuvus ja võimalik kuritarvitamine

Tolerantsus ja opioidikasutamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Opioidide korduval manustamisel võib kujuneda tolerantsus, füüsiline sõltuvus ja psühholoogiline sõltuvus. Risk on suurem neil patsientidel, kellel on isiklikus anamneesis ainete kuritarvitamine (sh illegaalsete ainete või alkoholi kuritarvitamine või sõltuvus).

Opioidide korduval kasutamisel võib kujuneda opioidikasutamise häire (opioid use disorder, OUD). Opioidide kuritarvitamine või tahtlik väärarvitamine võib põhjustada üleannustamist ja/või surma. Risk OUD tekkeks on suurem neil patsientidel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis (vanemad või õed-vennad) ainete kasutamise häire (sh

alkoholitarvitamise häire), kes on käesolevalt tubaka kasutajad või patsientidel, kellel on isiklikus anamneesis teisi vaimse tervise häireid (nt depressioon, ärevus ja isiksusehäired).

- Lõik 4.5

Müügiloa hoidja peab ajakohastama koostoimete lõiku, lisades **gabapentinoideid (gabapentiin ja pregabaliin)** olemasolevale hoiatusele ravimite kohta, mis võivad võimendada opioidide poolt esilekutsutud respiratoorset depressiooni, nt:

„Ravimid, nagu barbituraadid, bensodiasepiinid või sarnased ravimid, neuroleptikumid, üldanesteetikumid, **gabapentinoideid (gabapentiin ja pregabaliin)** ja teised mitteselektiivsed kesknärvisüsteemi depressandid (nt alkohol) võivad võimendada opioidide poolt esilekutsutud respiratoorset depressiooni.“

Pakendi infoleht

Nõutav muutus fentanüüli transdermaalsete plaastrite infolehes:

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne < ravimi > võtmist

Eeskätt rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate:

- teisi valuvaimeid, nagu teised opioidsed valuvaigistid (nt buprenorfiin, nalbufiin või pentasotsiin) **ja mõned närvivaluvastased valuvaigistid (gabapentiin ja pregabaliin).**
- Lõik 3 Kuidas < ravimit > kasutada

Kui teie valu tugevneb

• Kui valu muutub pärast viimase plaastri paigaldamist järsku tugevamaks, peate te plaastrit kontrollima. Kui see ei ole enam hästi kinnitunud või on lahti tulnud, peate te plaastri uuega asendama (vt ka lõik „Kui plaaster tuleb lahti“)

- Kui teie valu tugevneb plaastrite kasutamisel **aja jooksul**, võib teie arst proovida teil suurema tugevusega plaastrit või määrata teile lisaks teisi valuvaigisteid (või teha mõlemat).
- Kui plaastri tugevuse suurendamisest ei ole abi, võib teie arst otsustada, et plaastrite kasutamine tuleb lõpetada.

Nõutav muutus fentanüüli süstelahuse ravimvormide pakendi infolehes:

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne [fentanüüli süstelahuse ravimvormi] kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kustutage see hoiatus (või sarnased hoiatused), kui need on olemas:

~~Rääkige oma arstile, kui olete kunagi kuritarvitanud või olnud sõltuvuses opioididest, alkoholist, retseptiravimitest või illegaalsetest uimastitest.~~

Kustutage see hoiatus (või sarnased hoiatused), kui need on olemas: ~~Ravimi korduval kasutamisel võib ravimi toime nõrgeneda (teie organism harjub sellega) või tekkida sõltuvus sellest ravimist.~~

Rääkige oma arstile enne [fentanüüli süstelahuse ravimvormi] kasutamist, kui:

[...]

- teie või keegi teie pere liikmetest on kunagi kuritarvitanud või olnud sõltuvuses alkoholist, retseptiravimitest või illegaalsetest uimastitest („sõltuvus“).

- kui te suitsetate.

- kui teil on kunagi olnud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus või isiksusehäire) või kui psühhiaater ravib teil teist vaimset häiret.

[...]

Opioidsete valuvaigistite korduval pikaajalisel kasutamisel võib ravimi toime nõrgeneda (teie organism harjub sellega). See võib põhjustada ka sõltuvust ja kuritarvitamist, mis võivad viia eluohtliku üleannustamiseni. Kui te olete mures, et teil võib tekkida sõltuvus [fentanüüli sisaldavast ravimist], on tähtis pidada nõu oma arstiga.

Eeskätt rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate:

- teatud närivastasteid valuvaigisteid (gabapentiin ja pregabaliin).

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek detsembris 2021
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	31. jaanuar 2022
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	31. märts 2022