

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Viimase seitsme aasta jooksul on Euroopa Majanduspiirkonnas (EMP) täheldatud fentanüüli transdermaalsete plaastritega teatatud kuritarvitus-, väärkasutus- ja sõltuvusjuhtude tõusutrendi. Käesoleval perioodilise ohutusaruande perioodil ei ole EMPs suurenenud teatatud juhtude määr, kuid see ei ole ka vähenenud eelmise 1-aastase intervalliga võrreldes. Et saavutada täheldatud trendi langust, peetakse vajalikuks võtta uusi riskivähendamise meetmeid, et suurendada teadlikkust opioidide tarvitamise häire (OUD) riski kohta ja selle äratundmist. Juhusliku kasutamise ja allaneelamise riski tõttu on vaja märgistust ajakohastada. Viimase 5 aasta jooksul on teatatud 10 imikute surmajuhtumist. Juhuslikku kokkupuudet/üleannustamist ei esine siiski ainult lastel, vaid ka täiskasvanutel. On teatatud ka täiskasvanute surmajuhtumitest juhusliku kokkupuute tõttu. Näiteks võib risk eelkõige avalduda ka eakatele. Seetõttu soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutada välispakendil (ja sisepakendil) hoiatust seoses ravimi juhusliku kasutamise ja allaneelamisega.

Soovitustes ravimi määrajatele (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.2 ja 4.4) on meditsiinipraktikas saavutatud konsensus seoses vajadusega kehtestada ravieesmärgid ja ravi lõpetamise kava ning teavitada patsienti nii enne ravi kui ka ravi ajal opioidide tarvitamise häire riskist ja nähtudest (Hauser *et al* 2021, Dowell *et al* 2016). Opioidravi ajal on vaja teha korrapäraselt kordushindamisi, arvestades kasulikkuse ja riski suhte võimalikke muutusi aja jooksul patsiendi tasandil. Et suurendada täiendavalt patsientide ja hooldajate teadlikkust, lisati patsiendi infolehele opioidide tarvitamise häire nähud, tuginedes ainete tarvitamise häirete DSM-5 kriteeriumidele. On tehtud ettepanek ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8, et viia see lõik kooskõlla ajakohastatud ohutusteabega lõigus 4.4. Kuigi sõltuvust ja tolerantsust on juba kirjeldatud kõrvaltoimete tabeli all lõigus 4.8, tuleb need terminid lisada ka tabelisse endasse esinemissagedusega „teadmata“. Pakendi infolehte tuleb vastavalt ajakohastada.

Kõik fentanüüli transdermaalsete plaastrite müügiloa hoidjad peavad ajakohastama ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.2, 4.4 ja 4.8 ning pakendi infolehe seotud lõike, et täiendavalt vähendada opioidide tarvitamise häire riski. Kui seda ei ole veel tehtud, peavad müügiloa hoidjad lisama fentanüüli transdermaalsete plaastrite ravimiteabesse ohutu ja turvalise säilitamise tingimused kooskõlas ravimi Durogesic ravimiteabega.

Olemasolev tõendusmaterjal (sh vähemalt kaks juhtu põhjendatud võimaliku põhjusliku seosega fentanüüli üleannustamisega) on piisav, et toetada toksilise leukoentsefalopaatia ja fentanüüli üleannustamise seost. Välja on pakutud võimalikke alusmehhanisme, kuid neid tuleb veel selgitada. Kõigi selle perioodilise ohutusaruande hindamisega hõlmatud ravimite korral soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.9. Pakendi infolehte tuleb vastavalt ajakohastada.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Fentanüüli (transdermaalsed plaastrid, süstelahus – ainult riikliku müügiloaga ravim) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud

menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et fentanüüli sisaldava(te) ravimi(te) (transdermaalsed plaastrid, süstelahus – ainult riikliku müügiloaga ravim) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabesse tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või on kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele fentanüüli sisaldavatele ravimitele (transdermaalsed plaastrid, süstelahus – ainult riikliku müügiloaga ravim), soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja müügiloa taotlejatel/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)

Fentanüüli transdermaalsed plaastrid (kõik müügiloa hoidjad)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.2

Tuleb lisada järgmine tekst ravi kestuse ja eesmärkide kohta. See tekst tuleb ravimi Durogesic pakendi infolehele ja teiste fentanüüli transdermaalsete plaastrite sarnastele pakendi infolehtedele lisada juhisenä ravi lõpetamise olemasoleva teksti ette:

Ravi kestus ja eesmärgid

Enne ravi alustamist <fentanüüli transdermaalse plaastriga> tuleb patsiendiga kokku leppida ravistrateegia, sealhulgas ravi kestus ja eesmärgid, ning ravi lõpetamise kava kooskõlas valuravi ravijuhenditega. Ravi ajal peavad arst ja patsient omavahel sageli suhtlema, et hinnata ravi jätkamise vajadust, kaaluda ravi lõpetamist ja kohandada vajaduse korral annuseid. Piisava valuvaigistava toime puudumisel tuleb arvestada hüperalgeesia, tolerantsuse ja põhihaiguse progresseerumise võimalust (vt lõik 4.4).

<Fentanüüli transdermaalsete plaastrite> kasutamise lõpetamine

<.....>

- Lõik 4.4

Kui seda ei ole veel tehtud, lisage järgmine tekst säilitamise tingimuste kohta:

Juhusliku allaneelamise, väärkasutuse ja kuritarvitamisega seotud riskide, sealhulgas surmlõppe riski tõttu, tuleb patsientidele ja nende hooldajatele soovitada, et nad hoiaksid <fentanüüli transdermaalseid plaastreid> ohutus ja turvalises ning teistele kättesaamatus kohas.

Pikaajalise ravi toime ja tolerantsus

Kõigil patsientidel võib opioidide korduval manustamisel areneda tolerantsus analgeetilise toime suhtes, hüperalgeesia, füüsiline ja psühholoogiline sõltuvus, samas teatud kõrvaltoimete korral (nt opioidide põhjustatud kõhukinnisus) tekib mittetäielik tolerantsus. Eelkõige on teatatud kroonilise valuga (v.a vähivaluga) patsientide kohta, et pikaajaline pidev opioidravi ei pruugi nende valu intensiivsust oluliselt vähendada. **Ravi ajal peavad arst ja patsient omavahel sageli suhtlema, et hinnata ravi jätkamise vajadust (vt lõik 4.2).** Patsiendi retsepti pikendamise ajal on soovitatav ravimi DUROGESIC edasikasutamise asjakohasus regulaarselt üle vaadata. Kui otsustatakse, et ravi jätkamine ei ole kasulik, tuleb annust vähendada järk-järgult võõrutusnähtude vältimiseks.

Ärge lõpetage järsku ravi <fentanüüli transdermaalse plaastriga> opioididest füüsiliselt sõltuval patsiendil. Järsul ravi lõpetamisel või annuse vähendamisel võib tekkida ravimi võõrutussündroom.

On teatatud, et <fentanüüli transdermaalsete plaastrite> kiire vähendamine opioididest füüsiliselt sõltuval patsiendil võib põhjustada raskeid võõrutussümptomeid ja kontrollimatut valu (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Kui patsient ei vaja enam ravi, on soovitatav annust järk-järgult vähendada, et minimeerida võõrutussümptomeid. Suure annuse järk-järguline vähendamine võib kesta nädalaid või kuid.

Opioidi võõrutussündroomile on iseloomulikud mõni või kõik järgmistest nähtudest: rahutus, pisaravool, ninavoolus, haigutamine, higistamine, külmavärinad, lihasevalu, pupillide laienemine ja

südamepekslemine. Tekkida võivad ka muud sümptomid, sealhulgas ärrituvus, erutus, ärevus, hüperkinees, värinad, nõrkus, unetus, isutus, kõhukrambid, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, vererõhu tõus, hingamissageduse või südame löögisageduse suurenemine.

Opioide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

<Ravimi nimi> korduv kasutamine võib põhjustada opioide tarvitamise häiret (OUD). **Suurem annus ja pikem opioidravi võivad suurendada opioide tarvitamise häire tekke riski.** Ravimi DUROGESIC kuritarvitamine või tahtlik väärkasutus võib põhjustada üleannustamist ja/või surma. Opioide tarvitamise häire tekke risk on suurem neil patsientidel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis (vanemad või õed-vennad) esinenud ainete tarvitamise häireid (nt alkoholitartvitamise häire), kes kasutavad tubakat või kellel on isiklikus anamneesis muid vaimse tervise häireid (nt raske depressioon, ärevus- või isiksusehäired).

Enne <fentanüüli transdermaalse plaastriga> ravi alustamist ja selle ajal tuleb patsiendiga kokku leppida ravi eesmärgid ja ravi lõpetamise kava (vt lõik 4.2). Enne ravi ja ravi ajal tuleb patsienti teavitada ka opioide tarvitamise häire tekke riskist ja nähtudest. Patsiendile tuleb soovitada pöörduda nende nähtude ilmnemisel arsti poole.

Opioidravimeid kasutavaid patsiente, eelkõige suurema riskiga patsiente, tuleb jälgida opioide tarvitamise häire nähtude suhtes, nt ravimi hankevõimaluste otsimine (nt liiga vara uue annuse küsimine). Sellega seoses tuleb läbi vaadata ka samaaegselt kasutatavad opioidid ja psühhoaktiivsed ravimid (nt bensodiasepiinid). Opioide tarvitamise häire nähtude ja sümptomitega patsientide korral tuleb kaaluda sõltuvushäirete spetsialistiga konsulteerimist. Opioidravi lõpetamine (vt lõik 4.4).

- **Lõik 4.8**

Kõrvaltoimete koondtabelisse tuleb lisada **ravimitolerantsus** ja **-sõltuvus**. Need terminid tuleb lisada vastavalt organsüsteemi klassidesse „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“ ning „Psühhiaatrilised häired“ ja nende esinemissagedusena tuleb märkida „teadmata“.

Nende kõrvaltoimete kirjeldust selle tabeli all tuleb muuta järgmiselt:

Ravimi DUROGESIC korduval kasutamisel võivad tekkida tolerantsus, füüsiline ja psühholoogiline sõltuvus (vt lõik 4.4).

Tolerantsus

Korduval kasutamisel võib tekkida tolerantsus.

Ravimisõltuvus

<Fentanüüli transdermaalsete plaastrite> korduv kasutamine võib põhjustada ravimisõltuvust isegi terapeutiliste annuste korral. Ravimisõltuvuse risk võib varieeruda olenevalt patsiendi individuaalsetest riskiteguritest, annusest ja opioidravi kestusest (vt lõik 4.4).

- **Lõik 4.9**

Sümptomid ja nähud

<....>

Fentanüüli üleannustamise nähud tulenevad selle farmakoloogiliste toimete võimendumisest. Kõige raskem toime on hüpoventilatsioon. **Seoses fentanüüli üleannustamisega on sedastatud ka toksilist leukoentsefalopaatiat.**

Pakendi infoleht

- Pakendi infolehe lõik 2. Mida on vaja teada enne <fentanüüli transdermaalsete plaastrite> kasutamist

Kui seda ei ole veel tehtud, tuleb (raamis) hoiatusele lisada järgmine tekst:

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Hoidke seda ravimit ohutus ja turvalises teistele kättesaamatus kohas – vt lisateave lõigus 5.**

Kustutada tuleb järgmine tekst (kui olemas):

Enne ravimi kasutamist rääkige arstile või apteekrile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta – teie arstil võib tekkida vajadus teid hoolikamalt uurida, kui:

- (...)
- ~~Teie ise või keegi teie perekonnast on alkoholi, mõnda retseptiravimit või ebaseaduslikku uimastit kuritarvitanud või olnud sellest sõltuvuses (sõltuvushäire).~~
- ~~Olete suitsetaja.~~
- ~~Teil on esinenud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus või isiksusehäire) või psühhiaater on teil ravinud muid vaimuhaigusi.~~

(...)

Järgmine tekst (kui olemas) tuleb kustutada:

Kõrvaltoimed ja fentanüüli transdermaalsed plaastrid

~~Plaastrite korduv pikaajaline kasutamine võib vähendada ravimi efektiivsust (teie organism harjub ravimiga või muutub valu suhtes tundlikumaks) või põhjustada sõltuvuse ravimist. Plaastrite annuse suurendamine võib aidata mõneks ajaks valu vähendada, kuid see võib olla ka kahjulik. Kui märkate, et ravimi efektiivsus väheneb, pidage nõu arstiga. Arst otsustab, kas teil on parem annust suurendada või ravimi DUROGESIC kasutamist järk-järgult vähendada. Ka siis, kui teil on kahtlus, et teil võib tekkida sõltuvus, pidage nõu oma arstiga.~~

Lisada tuleb järgmine uus tekst tolerantsuse, opioidide tarvitamise häire ja juhusliku üleannustamise kohta (olemasolev tekstiosa peab alles jääma). Pakendi infolehe lõigule 2 lisatavad uued tolerantsuse ja opioidide tarvitamise häirega seotud hoiatused peavad eelnema punktile „Võõrutussümptomid <fentanüüli transdermaalsete plaastrite> kasutamise lõpetamisel“, kui see on olemas. See punkt peab eelnema vähemalt pakendi infolehe lõigule „Muud ravimid ja <fentanüüli transdermaalsed plaastrid>“. Hoiatuse tekst peab olema järgmine:

Pikaajaline kasutamine ja tolerantsus

See ravim sisaldab fentanüüli, mis on opioidravim. Opioidvaluvaigisti korduv kasutamine võib vähendada ravimi efektiivsust (teie organism harjub ravimiga, mida nimetatakse ravimitolerantsuseks). Samuti võite <fentanüüli transdermaalsete plaastrite> kasutamisel muutuda valu suhtes tundlikumaks. Seda nimetatakse hüperalgeesiaks. Plaastrite annuse suurendamine võib aidata mõneks ajaks valu vähendada, kuid see võib olla ka kahjulik. Kui märkate, et ravimi efektiivsus väheneb, pidage nõu arstiga. Arst otsustab, kas teie jaoks on parem <fentanüüli transdermaalsete plaastrite> annuse suurendamine või kasutamise järkjärguline vähendamine.

Sõltuvus ja sõltuvushäire

<Ravimi nimi> korduv kasutamine võib tekitada ka sõltuvust, ravimi kuritarvitamist ja sõltuvushäiret, mis võib põhjustada eluohtlikku üleannustamist. Suuremad annused ja pikemaajaline kasutamine võivad suurendada nende kõrvaltoimete riski. Sõltuvus või sõltuvushäire võib tekitada tunde, et teil ei ole enam kontrolli selle üle, kui palju ravimit on vaja või kui sageli tuleb seda kasutada. Võite tunda, et peate ravimi kasutamist jätkama, isegi kui see ei leevenda valu.

Sõltuvuse või sõltuvushäire tekkimise risk on eri inimestel erinev. Teil võib olla suurem risk sõltuvuse või sõltuvushäire tekkeks <fentanüüli transdermaalistest plaastritest>, kui:

- Teie ise või keegi teie perekonnast on alkoholi, mõnda retseptiravimit või ebaseaduslikku uimastit kuritarvitanud või olnud sellest sõltuvuses („sõltuvushäire”).
- Olete suitsetaja.
- Teil on esinenud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus- või isiksusehäire) või psühhiaater on teil ravinud muid vaimuhaigusi.

Kui märkate <fentanüüli transdermaalsete plaastrite> kasutamise ajal vähemalt üht järgmistest nähtudest, võib see tähendada, et teil on tekkinud sõltuvus või sõltuvushäire.

- Teil on vajadus kasutada ravimit kauem, kui arst teile soovitas.
- Teil on vajadus kasutada soovitatavast annusest suuremat annust.
- Kasutate ravimit muudel põhjustel kui määratud näidustused, näiteks rahulikuks jäämiseks või uinumiseks.
- Olete korduvalt, kuid edutult proovinud ravimi kasutamist lõpetada või seda ohjata.
- Kui lõpetate ravimi kasutamise, tunnete end halvasti. Pärast ravimi uuesti kasutamist tunnete end paremini (võõrutusnähud).

Kui märkate mõnda neist nähtudest, rääkige oma arstiga, et arutada teie jaoks parimat raviviisi, sealhulgas seda, millal on sobiv ravimi kasutamine lõpetada ja kuidas seda ohutult teha.

- Pakendi infolehe lõik 3. Kuidas <fentanüüli transdermaalseid plaastreid> kasutada

Arst arutab teiega enne ravi alustamist ja ravi ajal regulaarselt ka seda, mida võite <fentanüüli transdermaalsete plaastrite> kasutamisest oodata, millal ja kui kaua tuleb neid kasutada, millal peate arstiga ühendust võtma ning millal tuleb kasutamine lõpetada (vt ka lõik 2. Võõrutussümptomid <fentanüüli transdermaalsete plaastrite> kasutamise lõpetamisel).

- Pakendi infolehe lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Lisage kõrvaltoimete loetellu kõrvaltoime **sõltuvus** esinemissagedusega „teadmata” järgmiselt.

- **<Fentanüüli transdermaalsed plaastrid> võivad tekitada sõltuvust (vt lõik 2).**

Kõrvaltoimete loetelu praegust teksti tuleb veidi muuta:

Plaastrite korduv kasutamine ~~võib~~**võib** vähendada ravimi efektiivsust (teie organism harjub sellega või muutub valu suhtes tundlikumaks) või teil ~~võib~~ **võib** tekkida sõltuvus.

Veel tuleb ajakohastada üleannustamist käsitlevat punkti:

Üleannustamise võimalikud tagajärjed

<...>

Üleannustamise nähud on hingamisraskused või pindmine hingamine, väsimus, äärmine unisus, võimetus selgelt mõelda, kõndida või rääkida, minestus-, peapööritus- või segasustunne.

Üleannustamine võib tekitada ka ajuhäire (toksiline leukoentsefalopaatia).

- **Pakendi infolehe lõik 5. Kus plaastreid hoida**

Kui alljärgnevat teksti ei ole veel lisatud, lisage järgmine säilitamise tingimus:

Hoidke seda ravimit ohutus ja turvalises teistele kättesaamatus kohas. Ravim võib tekitada olla väga kahjulik või surmav inimestele, kes võivad seda juhuslikult või sihilikult võtta, kuigi seda ei ole neile määratud.

Välispakendi märgistus

VÄLISPAKENDIL (PAPPKARBIL) PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Lisada tuleb järgmine hoiatus (koht ja paigutus tuleb kooskõlastada liikmesriikide pädevate asutustega):

Juhuslik kasutamine või allaneelamine võib olla surmav

Sisepakendi märgistus

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kui selleks on ruumi, tuleb lisada järgmine hoiatus:

Juhuslik kasutamine või allaneelamine võib olla surmav

Fentanüüli süstelahus (kõik müügiloa hoidjad):

- Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.9

Lisada tuleb järgmine üleannustamise sümptom:

Seoses fentanüüli üleannustamisega on sedastatud toksilist leukoentsefalopaatiat.

- Pakendi infolehe lõik 2. Mida on vaja teada enne <fentanüüli süstelahuse> kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kustutage ravimi omaduste kokkuvõttest sõna „pikaajaline“:

Opioidvaluvaigistite korduv ~~pikaajaline~~ kasutamine võib ravimi efektiivsust vähendada (teie organism harjub ravimiga). Samuti võib see põhjustada sõltuvuse tekkimist ja kuritarvitamist, mis võib põhjustada eluohtlikku üleannustamist. Kui teil on kahtlus, et võite sattuda sõltuvusse [fentanüüli sisaldavast ravimist], on oluline pidada nõu arstiga.

- Pakendi infolehe lõik 3. Kuidas <fentanüüli süstelahust> kasutada

Lisada tuleb järgmine üleannustamise sümptom (ja selle tähendus):

Ajuhäire (toksiline leukoentsefalopaatia)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma koosolek detsembris 2022
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	30.01.2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	30.03.2023