

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt fentanyyliä (depotlaastarit, injektioneste, liuos – vain kansallisesti hyväksytyt valmisteet) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Fentanyylidepotlaastareiden valmistetietoihin on tehty tämän määräaikaisen turvallisuusraporttijakson aikana tärkeitä turvallisuutta koskevia päivityksiä, jotka koskevat väärinkäytön, riippuvuuden ja vieroitusoireiden riskiä, mukaan lukien aiempaa painokkaampi opioidien väärinkäyttöä (OUD, opioid use disorder) koskeva varoitus. Fentanyyli-injektionesteen, liuos (laskimoon ja lihakseen), katsotaan olevan tarkoitettu akuuttiin ja lyhytaikaiseen käyttöön. Koska myös fentanyylisitraattiin liittyy väärinkäytön ja virheellisen käytön riski, fentanyyli-injektionesteen (liuos) myyntiluvan haltijoita pyydetään myös lisäämään opioidien käyttöhäiriötä (OUD, opioid use disorder) koskeva, aiempaa painokkaampi varoitus valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ja muuttamaan pakkausselostetta vastaavasti.

Euroopan talousalueella on raportoitu lukuisissa tapauksissa (joista useimmat eivät olleet vakavia) fentanyylidepotlaastareihin liittyviä ongelmia, joista on käytetty suositeltua termiä (preferred term) ”valmisteen kiinnittymiseen liittyvä ongelma” tai ”laitteen kiinnittymiseen liittyvä ongelma”. Laastarin kiinnittymiseen liittyvien ongelmien tarkastelu johti päätelmään, että potilaille pitää kertoa kivun voivan pahentua äkillisesti, jos laastarin kiinnitys huononee tai laastari irtoaa, ja että laastari pitää tällöin vaihtaa uuteen.

Fentanyyliä ja opioidien lääkeryhmää koskevan, saatavilla olevan kirjallisuusunäytön perusteella lääkäreitä ja potilaita pitää varoittaa fentanyylin ja gabapentinoidien välisestä yhteisvaikutuksesta, sillä näiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Lyrica-valmisteen (pregabaliini) ja Neurontin-valmisteen (gabapentiini) Euroopan unionissa hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen kohdassa 4.4 jo mainitaan opioidien samanaikaiseen käyttöön liittyvä hengityslaman riski, ja myös kohdassa 4.5 on tähän additiiviseen vaikutukseen liittyvää, turvallisuutta koskevaa oleellista tietoa. Myös Alankomaissa hyväksytyjen, oksikodonia sisältävien valmisteiden (eli alkuperäisvalmisteiden) valmisteyhteenvedojen kohdassa 4.5 mainitaan, että epilepsialäkkeet pregabaliini ja gabapentiini voivat aiheuttaa keskushermostolamaa, ja samanaikaisesta käytöstä varoitetaan. Transmukosaalisesti annettavien fentanyylivalmisteiden teksteihin pitää tehdä samankaltainen päivitys.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Fentanyyliä (depotlaastarit, injektioneste, liuos – vain kansallisesti hyväksytyt valmisteet) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että fentanyyliä (depotlaastarit, injektioneste, liuos – vain kansallisesti hyväksytyt valmisteet) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin fentanyyliä (depotlaastarit, injektioneste, liuos – vain kansallisesti hyväksytyt valmisteet) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenvedo

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätti, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden **fentanyylidepotlaastareiden** valmistetiedot pitää päivittää seuraavasti:

- lisättävä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 maininta gabapentinoidien keskushermostoa lamaavasta additiivisesta vaikutuksesta. Pakkausseloste pitää päivittää vastaavasti.
- lisättävä pakkausselosteen kohtaan 3 tieto tehon häviämisestä, jos laastari irtoaa.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätti, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden **fentanyyli-injektionesteiden (liuos)** valmistetiedot pitää päivittää seuraavasti:

- lisättävä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lyhyt varoitus opioidien käyttöhäiriöstä (OUD, opioid use disorder). Pakkausseloste pitää päivittää vastaavasti.
- lisättävä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 maininta gabapentinoidien keskushermostoa lamaavasta additiivisesta vaikutuksesta. Pakkausseloste pitää päivittää vastaavasti.

Seuraavia muutoksia suositellaan fentanyyliä vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~):

Valmisteyhteenvedo

Fentanyylidepotlaastareiden valmisteyhteenvedoon pyydetty muutos:

Kohta 4.5

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet / keskushermostoa lamaavat aineet, mukaan lukien alkoholi ja keskushermostoa lamaavat huumausaineet

<Valmisteen> samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinit ja muut sedatiivit/unilääkkeet, opioidit, yleisanesteetit, fentiatsiinit, rauhoittavat aineet, väsyttävät antihistamiinit, alkoholi ja keskushermostoa lamaavat huumausaineet), ja luustolihasrelaksanttien **sekä gabapentinoidien (gabapentiinin tai pregabaliinin)** kanssa saattaa aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, voimakasta sedaatiota, koomaa tai kuolemia.

Fentanyyli-injektionesteiden (liuos) valmisteyhteenvedoon pyydetty muutos:

- Kohta 4.4

Lääkeriippuvuus ja mahdollinen väärinkäyttö

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien toistuvasta annosta voi seurata toleranssin, fyysisen riippuvuuden ja psyykkisen riippuvuuden kehittyminen. ~~Riski on tavanomaista suurempi, jos potilas on aiemmin väärinkäyttänyt päihteitä (lääkkeiden tai alkoholin väärinkäyttö tai lääke- tai alkoholiriippuvuus mukaan lukien).~~

Opioidien toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Opioidien väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin ollut päihteiden väärinkäyttöä

(mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos hänellä on aiemmin ollut mielenterveysongelmia (esim. vakava masennus, ahdistuneisuus tai persoonallisuushäiriöt).

- Kohta 4.5

Myyntiluvan haltijoiden pitää lisätä **gabapentinoideit (gabapentiini ja pregabaliini)** yhteisvaikutuskohdassa jo olevaan, opioidien aiheuttamaa hengityslamaa voimistavia lääkkeitä koskevaan varoitukseen:

”Barbituraatit, bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet, neuroleptit, yleisanesteetit, **gabapentinoideit (gabapentiini ja pregabaliini)** ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) saattavat lisätä opioidien aiheuttamaa hengityslamaa.”

Pakkausseloste

Fentanylidepotlaastareiden pakkausselosteeseen pyydetty muutos:

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <valmistetta>

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät:

- muita kipulääkkeitä, kuten muita opioidikipulääkkeitä (kuten buprenorfiinia, nalbufiinia tai pentatsosiinia) **tai joitakin hermokipuun käytettäviä kipulääkkeitä (gabapentiinia tai pregabaliinia).**
- Kohta 3 Miten < valmistetta > käytetään

Jos kipu pahenee

- **Jos kipu pahenee äkillisesti viimeisimmän laastarin kiinnittämisen jälkeen, tarkista laastari. Jos laastari ei enää pysy hyvin kiinni tai jos se on irronnut, vaihda tilalle uusi laastari (ks. myös kohta Jos laastari irtoaa)**
- Jos kipu pahenee **ajan mittaan** näiden laastarien käytön aikana, lääkäri saattaa määrätä sinulle kokeeksi laastareita, joiden vahvuus on suurempi, tai määrätä lisäksi muita kipulääkkeitä (tai määrätä kumpaakin).
- Jos laastarivahvuuden suurentaminen ei auta, lääkäri saattaa päättää, että laastareiden käyttö on lopetettava.

Fentanylili-injektionesteiden (liuos) pakkausselosteeseen pyydetty muutos:

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [fentanylili-injektionestettä (liuos)]

Varoitukset ja varotoimet

Poista tämä varoitus (tai samankaltainen varoitus), jos se on mainittu:

~~Kerro lääkärille, jos olet joskus väärinkäyttänyt opioideja, alkoholia, reseptilääkkeitä tai huumeita tai olet ollut näistä riippuvainen.~~

Poista tämä varoitus (tai samankaltainen varoitus), jos se on mainittu: ~~Valmisteen toistuva käyttö voi johtaa lääkkeen heikompaan tehoon (elimistösi on tottunut siihen) tai riippuvuuden kehittymiseen.~~

Kerro lääkärille ennen [fentanylili-injektionesteen (liuos)] käyttöä, jos

[...]

- olet tai joku perheessäsi on joskus väärinkäyttänyt alkoholia, reseptilääkkeitä tai huumeita tai olet tai joku perheessäsi on ollut näistä riippuvainen ("addiktio")

- tupakoit

- sinulla on joskus ollut mielialahäiriöitä (masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö) tai olet ollut muiden mielenterveyso ongelmien vuoksi psykiatrin hoidossa.

[...]

Opioidikipulääkkeiden toistuva, pitkäaikainen käyttö voi heikentää lääkkeen tehoa (kun elimistösi tottuu lääkkeeseen). Tällainen käyttö voi myös aiheuttaa riippuvuutta ja väärinkäyttöä, jotka voivat johtaa henkeä uhkaavaan yliannostukseen. Jos sinua huolestuttaa, että voit tulla riippuvaiseksi [fentanylä sisältävästä valmisteesta], on tärkeää keskustella siitä lääkärin kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät:

- joitakin hermokipuun käytettäviä kipulääkkeitä (gabapentiinia tai pregabaliinia).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous joulukuu 2021
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	31. tammikuuta 2022
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	31. maaliskuuta 2022