

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto fentanilio (transderminių pleistrų, injekcinio tirpalo – tik nacionaline procedūra registruotų vaistinių preparatų) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Per paskutinįjį *PASP* periodą fentanilio transderminiams pleistrams buvo pateikta svarbių preparato informacijos (*PI*) saugumo atnaujinimų, susijusių su piktnaudžiavimu, priklausomybės ir nutraukimo rizika, įskaitant sustiprintą išpėjimą dėl opioidų vartojimo sutrikimo (*OVS*). Laikoma, kad fentanilio injekcinis tirpalas (i.v. ir i.m.) yra skirtas ūminiam ir trumpam vartojimui. Tačiau, atsižvelgiant į fentanilio citrato neteisingo vartojimo ir piktnaudžiavimo juo galimybę, fentanilio injekcinio tirpalo registruotojų taip pat prašoma *PCS 4.4* skyriuje pridėti sustiprintą išpėjimą dėl *OVS*, atitinkamai turi būti pakeistas ir *PL*.

EEE buvo gauta nemažai pranešimų (dauguma iš jų buvo nesunkūs) dėl pleistro kaip priemonės lipnumo ir fentanilio transderminių pleistrų lipnumo problemų. Peržiūrėjus pranešimus dėl pleistro lipnumo problemų buvo nuspręsta, kad pacientai turi būti informuoti, jog skausmas gali staiga sustiprėti, jei pleistras daugiau nebesilaiko gerai prilipęs ar nukrito, ir kad tokiu atveju reikia jį pakeisti.

Remiantis turimais mokslinės literatūros duomenimis apie fentanilį ir opioidus, kaip vaistinių preparatų klasę, gydytojus ir pacientus reikia išpėti apie fentanilio sąveiką su gabapentinoidais, nes šių centrinę nervų sistemą (*CNS*) slopinančių vaistinių preparatų vartojimas kartu padidina sedacijos, kvėpavimo slopinimo, komos ir mirties riziką. „Lyrica“ (pregabalino) ir „Neurontin“ (gabapentino) *ES PCS 4.4* skyriuje jau yra pabrėžta kvėpavimo slopinimo, vartojant kartu su opioidais, rizika ir atitinkama saugumo informacija dėl šio adityvaus poveikio yra taip pat įtraukta į *4.5* skyrių. Taip pat Olandijoje registruotų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oksikodono (t. y. originalių vaistinių preparatų), *PCS 4.5* skyriuje pregabalinas ir gabapentinas yra įtraukti prie vaistinių preparatų nuo epilepsijos, galinčių sukelti *CNS* slopinimą, ir yra išpėjimas dėl vartojimo kartu. Panašūs atnaujinimai turi būti įgyvendinti ir per gleivinę vartojamiems fentanilio vaistiniams preparatams.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl fentanilio (transderminių pleistrų, injekcinio tirpalo – tik nacionaline procedūra registruotų vaistinių preparatų), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra fentanilio (transderminių pleistrų, injekcinio tirpalo – tik nacionaline procedūra registruotų vaistinių preparatų), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu *ES* yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra fentanilio (transderminių pleistrų, injekcinio tirpalo – tik nacionaline procedūra registruotų vaistinių preparatų), arba ateityje *ES* bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

PRAC nusprendė, kad visų registruotojų **fentanilio transderminių pleistru** informaciniai dokumentai turi būti atnaujinti, kaip nurodyta toliau:

- Atnaujintas PCS 4.5 skyrius, pridėdant adityvų gabapentinoidų poveikį CNS slopinimui. Atitinkamai turi būti atnaujintas ir PL.
- Atnaujintas PL 3 skyrius pridėdant informaciją apie poveikio trūkumą pleistru nukritus.

PRAC nusprendė, kad visų registruotojų **fentanilio injekcinio tirpalo** informaciniai dokumentai turi būti atnaujinti, kaip nurodyta toliau:

- Atnaujintas PCS 4.4 skyrius, pridėdant glaustą išpėjimą dėl opioidų vartojimo sutrikimo (OVS). Atitinkamai turi būti atnaujintas ir PL.
- Atnaujintas PCS 4.5 skyrius, pridėdant adityvų gabapentinoidų poveikį CNS slopinimui. Atitinkamai turi būti atnaujintas ir PL.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos fentanilio, informacinių dokumentų skyrius (**naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

Prašomi keitimai **fentanilio transderminių pleistru** PCS:

4.5 skyrius

Centrinio poveikio vaistiniai preparatai, centrinę nervų sistemą (CNS) slopinančios medžiagos, įskaitant alkoholį ir CNS slopinančias narkotines medžiagas

Kartu su fentaniliu vartojant kitų centrinę nervų sistemą slopinančių vaistinių preparatų (įskaitant benzodiazepinus ar kitus raminamuosius / migdomuosius preparatus, opioidinius analgetikus, bendruosius anestetikus, fenotiazinus, trankviliantus, antihistamininius preparatus su sedaciniu poveikiu, alkoholį ir CNS slopinančias narkotines medžiagas), ~~ir~~ skeleto raumenų relaksantų **ir gabapentinoidų (gabapentino ir pregabalino)**, gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas, hipotenzija, atsirasti didelė sedacija, ištikti koma ar mirtis.

Prašomi keitimai **fentanilio injekcinio tirpalo** PCS:

- 4.4 skyrius

Priklausomybė nuo vaistinio preparato ir galimas piktnaudžiavimas

Tolerancija ir opioidų vartojimo sutrikimas (piktnaudžiavimas ir priklausomybė)

Pakartotinai vartojant opioidų gali išsivystyti tolerancija, fizinė ir psichologinė priklausomybė. Didesnė rizika yra pacientams, kurie jau yra piktnaudžiavę medžiaga (įskaitant piktnaudžiavimą ar polinkį vaistiniams preparatams ar alkoholiui).

Pakartotinis opioidų vartojimas gali sukelti opioidų vartojimo sutrikimą (OVS). Dėl piktnaudžiavimo opioidais ar tyčinio jų neteisingo vartojimo gali įvykti perdozavimas ir (arba) ištikti mirtis. OVS pasireiškimo rizika yra padidėjusi pacientams, kuriems patiems ar jų šeimoje (tėvams ar broliams / seserims) buvo priklausomybė sukeliančių medžiagų vartojimo sutrikimu (įskaitant alkoholio vartojimo sutrikimą), šiuo metu rūkantiems ar vartojantiems tabako produktų arba pacientams, kuriems buvo kitokių psichinės sveikatos sutrikimų (pvz., didžioji depresija, nerimas ir asmenybės sutrikimai).

- 4.5 skyrius

Registruotojas prie jau esančių įspėjimų apie vaistinius preparatus, galinčius padidinti opioidų sukeltą kvėpavimo slopinimą, vaistų sąveikos skyriuje turi pridėti **gabapentinoidus (gabapentina ir pregabalina)**, pvz.,

Barbitūratai, benzodiazepinai ar susiję vaistiniai preparatai, neuroleptikai, bendrieji anestetikai, **gabapentinoidai (gabapentinas ir pregabalinas)** bei kitos neselektyvaus poveikio CNS slopinančios medžiagos (pvz., alkoholis) gali sustiprinti kvėpavimą slopinantį opioidų poveikį.

Pakuotės lapelis

Prašomi keitimai fentanilio transderminių pleistru PL:

- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant < vaistą >

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui ar vaistininkui, jeigu vartojate:

- Kitus vaistus skausmui malšinti, tokius kaip kiti opioidiniai vaistai nuo skausmo (tokie kaip buprenorfinas, nalbufinas ar pentazocinas) **ir kai kuriuos vaistus nervų pažaidos sukeltam skausmui malšinti (gabapentina ir pregabalina)**.

- 3 skyrius. Kaip vartoti < vaistą >

Sustiprėjus skausmui

- **Jei prisiklijavus pastarąjį pleistrą skausmas staiga sustiprėja, turite patikrinti pleistrą. Jeigu jis nebesilaiko gerai prilipęs ar nukrito, turite jį pakeisti (taip pat žr. „Nukritus pleistrui“)**
- Jei vartojant šiuos pleistrus skausmas **ilgainiui** sustiprės, gydytojas gali išbandyti stipresnį pleistrą arba papildomai skirti vaistų nuo skausmo (arba abu variantus).
- Jei pleistro stiprumo padidinimas nepaveda, gydytojas gali nuspręsti, kad reikia nustoti vartoti pleistrus.

Prašomi keitimai fentanilio injekcinio tirpalo PL:

- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [fentanilio injekcinį tirpalą]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pašalinkite šį (ar panašų) įspėjimą, jei yra:

— pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs kada nors piktnaudžiavote ar buvote priklausomas nuo opioidų, alkoholio, receptinių vaistų ar draudžiamų narkotikų.

Pašalinkite šį (ar panašų) įspėjimą, jei yra: ~~Pakartotinai vartojant vaisto, gali sumažėti jo veiksmingumas (galite prie jo priprasti) arba gali išsivystyti priklausomybė.~~

Prieš pradėdami vartoti [fentanilio injekcinio tirpalo] pasakykite gydytojui, jeigu:

[...]

- Jūs ar kas nors iš Jūsų šeimos kada nors piktnaudžiavote ar buvote priklausomi nuo alkoholio, receptinių vaistų ar draudžiamų narkotikų (buvo priklausomybė).

- Jūs rūkote.

- Kada nors buvo nuotaikos sutrikimas (depresija, nerimas ar asmenybės sutrikimas) arba buvote gydomas psichiatro dėl kitų psichinių ligų.

[...]

Dėl pakartotinio ilgalaikio opioidinių vaistų nuo skausmo vartojimo jie gali tapti mažiau veiksmingi (Jūs prie jų galite priprasti). Taip pat gali išsivystyti priklausomybė arba piktnaudžiavimas, dėl kurių gali nutikti gyvybei pavojingas perdozavimas. Jeigu Jums neramu, kad galite tapti priklausomas nuo [vaisto, kurio sudėtyje yra fentanilio], svarbu pasitarti su gydytoju.

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui ar vaistininkui, jeigu vartojate:

- **Kai kuriuos vaistus nervų pažeidimas sukeltam skausmui malšinti (gabapentina ir pregabalina).**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2021 m. gruodžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2022 m. sausio 31 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2022 m. kovo 31 d.