

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par fentanilu (transdermālie plāksteri, šķīdums injekcijām - tikai nacionāli reģistrētām zālēm) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pašreizējā PADZ periodā informācijā par fentanila transdermālo plāksteru lietošanu ir iekļauti būtiski ar drošumu saistīti atjauninājumi, ņemot vērā ļaunprātīgas lietošanas, atkarības un abstinences risku, kā arī uzsvērts brīdinājums par opioīdu lietošanas izraisītiem traucējumiem (OLIT). Tiek uzskatīts, ka fentanila šķīdums i.v. un i.m. injekcijām indicēts akūtai un īslaicīgai lietošanai. Tomēr, ņemot vērā to, ka nepareizi vai ļaunprātīgi var tikt lietots arī fentanila citrāts, fentanila injekciju šķīdumu reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir pieprasīts ZA 4.4. apakšpunktā iekļaut uzsvērtu brīdinājumu par OLIT un atbilstoši papildināt arī lietošanas instrukciju.

EEZ ziņots par daudziem gadījumiem (vairums no tiem nav bijuši nopietni), kad bijušas problēmas ar fentanila transdermālo plāksteru pielipšanu. Pēc to gadījumu izskatīšanas, kuros bijušas problēmas ar plāksteru pielipšanu, ir secināts, ka pacienti jāinformē par sāpju pēkšņas pastiprināšanās iespējamību, ja plāksteris vairs nav cieši pielipis vai ir nokritis, un ka šādos gadījumos plāksteris ir jānomaina.

Pamatojoties uz literatūrā pieejamajiem datiem par fentanilu un opioīdiem kā vielu grupu, ārsti un pacienti jābrīdina par fentanila un gabapentinoīdu mijiedarbību, jo vienlaicīga abu šo centrālās nervu sistēmas (CNS) darbību nomācošo līdzekļu lietošana palielina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku. ES reģistrēto *Lyrica* (pregabalīns) un *Neurontin* (gabapentīns) ZA 4.4. apakšpunktos jau ir minēts vienlaicīgas opioīdu lietošanas radīta elpošanas nomākuma risks, un atbilstoša informācija par drošumu saistībā ar šo papildinošo ietekmi ir iekļauta arī 4.5. apakšpunktā. Arī Nīderlandē reģistrēto oksikodonu saturošo zāļu (t. i., inovatīvo zāļu) apraksta 4.5. apakšpunktā minēts pregabalīns un gabapentīns kā pretepilepsijas līdzekļi, kas var nomākt CNS darbību, tādēļ ir iekļauts brīdinājums par vienlaicīgu lietošanu. Līdzīgi atjauninājumi jāievieš arī informācijā par transmukozāli lietojamu fentanilu.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par fentanilu (transdermālie plāksteri, šķīdums injekcijām - tikai nacionāli reģistrētām zālēm), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur fentanilu (transdermālie plāksteri, injekciju šķīdums - tikai nacionāli reģistrētām zālēm), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur fentanilu (transdermālie plāksteri, šķīdums injekcijām - tikai nacionāli reģistrētas zāles), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu apraksts

PRAC secinājusi, ka visiem **fentanila transdermālo plāksteru** reģistrācijas apliecību īpašniekiem zāļu informācijā jāievieš tālākminētie grozījumi.

– ZA 4.5. apakšpunkta atjauninājumi, pievienojot norādi uz gabapentinoīdu pastiprinošo ietekmi un CNS nomākumu, atbilstoši atjauninot arī LI.

– LI 3. punkta atjauninājums ar pievienotu informāciju par iedarbības izzušanu pēc tam, kad plāksteris ir nokritis.

PRAC secinājusi, ka visiem **fentanila injekciju šķīduma** reģistrācijas apliecību īpašniekiem zāļu informācijā jāievieš tālākminētie grozījumi.

– ZA 4.4. apakšpunkta atjauninājums ar pievienotu lakonisku brīdinājumu par opioīdu lietošanas izraisītiem traucējumiem (OLIT), atbilstoši atjauninot arī LI.

– ZA 4.5. apakšpunkta atjauninājums, pievienojot norādi uz gabapentinoīdu pastiprinošo ietekmi un CNS nomākumu, atbilstoši atjauninot arī LI.

Informācijā par zālēm, kas satur aktīvo vielu fentanilu, ir ieteicami tālākminētie grozījumi (jauno tekstu **pasvītrojot un norādot treknrakstā**, un dzēsto tekstu **pārsvītrojot**).

Zāļu apraksts

Pieprasītie ZA grozījumi **fentanila transdermālajiem plāksteriem**.

4.5. apakšpunkts

Centrālas iedarbības zāles/centrālās nervu sistēmas (CNS) darbību nomācošās zāles, arī etilspirts un CNS darbību nomācošie narkotiskie līdzekļi

Vienlaicīga <zāļu nosaukums> un citu centrālo nervu sistēmu nomācošu zāļu, arī benzodiazepīnu un citu sedatīvo/miega līdzekļu, opioīdu, vispārējās anestēzijas līdzekļu, fenotiazīnu trankvilizatoru, sedāciju izraisošo prehistamīna līdzekļu, etilspirtu saturošu līdzekļu un CNS darbību nomācošo narkotisko līdzekļu, un skeleta miorelaksantu **un gabapentinoīdu (gabapentīna un pregabalīna)** lietošana var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, ļoti izteiktu sedāciju, komu vai nāves iestāšanos.

Pieprasītie ZA grozījumi **fentanila injekciju šķīdumam**.

- 4.4. apakšpunkts

Zāļu atkarība un iespējama ļaunprātīga lietošana

Pierašana un opioīdu lietošanas izraisīti traucējumi (ļaunprātīga lietošana un atkarība)

Pēc atkārtotas opioīdu lietošanas var attīstīties pieradums, kā arī fiziska un psiholoģiska atkarība. Lielāks risks ir pacientiem, kam anamnēzē ir dažādu vielu ļaunprātīga lietošana (arī narkotisko vielu vai alkoholisko dzērienu ļaunprātīga lietošana vai atkarība).

Atkārtota opioīdu lietošana var radīt opioīdu lietošanas izraisītus traucējumus (OLIT). Ļaunprātīga vai apzināti nepareiza opioīdu lietošana var būt pārdozēšanas un/vai nāves iemesls. Lielāks OLIT risks ir pacientiem, kam pašu vai ģimenes (vecāku, brāļu vai māsu) anamnēzē ir ar dažādu vielu (arī alkoholisko dzērienu) lietošanu saistīti traucējumi, tabakas izstrādājumu lietotājiem vai pacientiem, kam anamnēzē ir citi psihiskās veselības traucējumi, piemēram, smaga depresija, trauksme un personības patoloģijas.

- 4.5. apakšpunkts

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem informācijas apakšpunktā par zāļu mijiedarbību jau iekļautajam brīdinājumam par zālēm, kas var pastiprināt opioīdu izraisītu elpošanas nomākumu, jāpievieno

“**gabapentinoīdi (gabapentīns un pregabalīns)**”, piemēram:

“Tādas zāles kā barbiturāti, benzodiazepīni vai tiem līdzīgas zāles, neiroleptiskie līdzekļi, vispārējās anestēzijas līdzekļi, **gabapentinoīdi (gabapentīns un pregabalīns)** un citas neselektīvās vielas, kas nomāc CNS darbību, piemēram, etilspirts, var pastiprināt opioīdu izraisītu elpošanas nomākumu.”

Lietošanas instrukcija

Pieprasītie LI grozījumi fentanila transdermālajiem plāksteriem.

- 2. punkts “Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas”

Īpaši būtiski ir informēt savu ārstu vai farmaceitu par to, ka lietojat:

- citas pretsāpju zāles, piemēram, opioīdu grupas pretsāpju līdzekļus, piemēram, buprenorfīnu, nalbufīnu vai pentazocīnu, **un dažus līdzekļus pret neiroloģiskām sāpēm (gabapentīns un pregabalīns)**
- 3. punkts “Kā lietot <zāļu nosaukums>”

Ja Jums pastiprinās sāpes

• Ja pēc pēdējā plākstera uzlikšanas pēkšņi pastiprinās sāpes, Jums jāpārbauda plāksteris. Ja plāksteris vairs nav cieši pielipis vai ir nokritis, tas jānomaina (skatīt arī apakšpunktu “Ja plāksteris ir nokritis”).

- Ja Jums, lietojot šos plāksterus, **ar laiku** pastiprinās sāpes, Jūsu ārsts var mēģināt ordinēt stiprākus plāksterus vai papildu pretsāpju līdzekļus (vai abus).
- Ja plākstera stipruma palielināšana nepalīdz, Jūsu ārsts var nolemt pārtraukt šo plāksteru lietošanu.

Pieprasītie LI grozījumi fentanila injekciju šķīdumiem.

- 2. punkts “Kas Jums jāzina pirms [fentanila injekciju šķīduma lietošanas]”

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izņemt šo vai līdzīgu brīdinājumu, ja tāds ir iekļauts:

“Ja Jūs kādreiz esat ~~launprātīgi lietojis vai bijis atkarīgs no opioīdiem, alkoholiskajiem dzērieniem, recepšu zālēm vai ielas narkotikām, informējiet par to savu ārstu.~~”

Izņemt šo vai līdzīgu brīdinājumu, ja tāds ir iekļauts: ~~Atkārtota šo zāļu lietošana var izraisīt to iedarbības vājināšanos (Jums var rasties pieradums) vai atkarību no šīm zālēm.~~

Pirms [fentanila injekciju šķīdums] lietošanas informējiet savu ārstu, ja:

[...]

- Jūs vai kāds Jūsu ģimenes loceklis kādreiz ir launprātīgi lietojis vai bijis atkarīgs no alkoholiskajiem dzērieniem, recepšu zālēm vai nelegālajām narkotikām (ja ir bijusi atkarība);

- Jūs esat smēķētājs;

- Jums kādreiz ir bijuši garastāvokļa traucējumi (depresija, trauksme vai personības patoloģijas) vai esat ārstējies pie psihiatra citu psihisku slimību dēļ;

[...]

Atkārtota ilgstoša opioīdu grupas pretsāpju līdzekļu lietošana var izraisīt to iedarbības vājināšanos (Jums var rasties pieradums). Tā var izraisīt arī atkarību un launprātīgu lietošanu, kuru dēļ ir

iespējama dzīvībai bīstama pārdozēšana. Ja Jums ir bažas, ka varat kļūt atkarīgs no [fentanila forma] lietošanas, ir svarīgi konsultēties ar ārstu.

Īpaši būtiski ir informēt savu ārstu vai farmaceitu par to, ka lietojat:

- dažus līdzekļus pret neiroloģiskām sāpēm (gabapentīns un pregabalīns).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	<i>CMDh</i> sanāksmē 2021. gada decembrī
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2022. gada 31. janvāris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2022. gada 31. marts