

## **I priedas**

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

## Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto remifentanilio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie sąveiką su gabapentinoidais (gabapentinu ir pregabalinu) iš klinikinių tyrimų ir literatūros šaltinių, *PRAC* mano, kad sąveika tarp remifentanilio ir gabapentinoidų (gabapentino ir pregabalino) yra nustatyta. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra remifentanilio, informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai pakeisti.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie sąveiką su serotoninerginiais vaistiniais preparatais bei serotonino sindromą iš literatūros šaltinių ir spontaninių pranešimų, įskaitant 1 atvejį, kai nepageidaujamas poveikis išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir vėl pasikartojė atnaujinus gydymą, *PRAC* mano, kad sąveika tarp remifentanilio ir serotoninerginų vaistinių preparatų yra bent jau pagrįstai galima. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra remifentanilio, informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai pakeisti.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie piktnaudžiavimą ir priklausomybę nuo vaistinio preparato (opioidų vartojimo sutrikimą) ir nutraukimo sindromą iš literatūros šaltinių ir spontaninių pranešimų bei į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp remifentanilio ir piktnaudžiavimo vaistiniu preparatu bei priklausomybės (opioidų vartojimo sutrikimo) ir nutraukimo sindromo yra nustatytas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra remifentanilio, informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai pakeisti.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis, gautus iš klinikinių tyrimų ir literatūros šaltinių, apie kvėpavimo slopinimą, susijusį su gimdymo skausmo slopinimu vaistinio preparato skiriant ne pagal registruotas indikacijas ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp remifentanilio vartojimo gimdymo skausmui slopinti ir kvėpavimo slopinimo yra nustatytas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra remifentanilio, informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai pakeisti.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie aritmiją iš spontaninių pranešimų, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp remifentanilio ir aritmijos yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra remifentanilio, informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai pakeisti.

Atsižvelgdamas į turimus klinikinių tyrimų duomenis ir spontaninius pranešimus apie kosulį, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp remifentanilio ir kosulio yra nustatytas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra remifentanilio, informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai pakeisti.

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 remifentanilio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra remifentanilio, 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 remifentanilio, 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**

- 4.4 skyrius

Įspėjimą reikia įrašyti/pakeisti kaip nurodyta toliau:

~~Piktnaudžiavimas vaistiniais preparatais~~

~~Kaip ir kiti opioidai, Ultiva gali sukelti priklausomybę.~~

#### **Tolerancija ir opioidų vartojimo sutrikimas (piktnaudžiavimas ir priklausomybė)**

**Pakartotinai vartojant opioidus, gali išsivystyti tolerancija, fizinė ir psichologinė priklausomybė bei opioidų vartojimo sutrikimas (OVS). Piktnaudžiavimas ar tyčinis piktnaudžiavimas opioidais gali sukelti perdozavimą ir (arba) mirtį. OVS išsivystymo rizika yra didesnė pacientams, kurių asmeninėje arba šeiminėje (jų tėvų ar brolių ir seserų) anamnezėje yra buvę narkotinių medžiagų vartojimo sutrikimų (įskaitant alkoholio vartojimo sutrikimą), dabartiniams tabako vartotojams arba pacientams, kuriems yra buvę kitų psichikos sveikatos sutrikimų (pvz., didžioji depresija, nerimo ir asmenybės sutrikimų).**

Gydymo nutraukimas ir **nutraukimo sindromas**

**Pakartotinai vartojant trumpais intervalais ir ilgą laiką, nutraukus gydymą, gali išsivystyti nutraukimo sindromas.** Retais atvejais, po staigaus [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimo nutraukimo, Ultiva vartojimo nutraukime, ypač po ilgesnės kaip 3 parų infuzijos, buvo pranešta apie tachikardiją, hipertenziją ir susijaudinimą. Nurodoma, kad geriau infuziją pradėti iš naujo ir palaipsniui ją mažinti. Intensyvios terapijos skyriuje gydomiems pacientams, kuriems taikoma dirbtinė plaučių ventilacija, nerekomenduojama infuzuoti [vaistinio preparato pavadinimas] ilgiau kaip 3 paras.

- 4.5 skyrius

Įspėjimą reikia įrašyti/pakeisti kaip nurodyta toliau:

Raminamieji vaistiniai preparatai, pvz., benzodiazepinai ar susiję vaistiniai preparatai: dėl papildomo CNS slopinančio poveikio opioidų vartojimas kartu su raminamaisiais vaistiniais preparatais, pvz., benzodiazepiniais ar susijusiais vaistiniais preparatais, didina sedacijos, kvėpavimo slopinimo, komos ir mirties riziką. Reikia riboti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę ir vartojimo trukmę (žr. 4.4 skyrių). **Kartu vartojant opioidus ir gabapentinoidus (gabapentiną ir pregabaliną), padidėja opioidų perdozavimo, kvėpavimo slopinimo ir mirties rizika.**

**Remifentanilą vartojant kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) arba monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI), gali padidėti serotonino sindromo, kuris gali būti pavojingas gyvybei, pasireiškimo rizika. Kartu vartojant MAOI, reikia laikytis atsargumo priemonių. Negrįžtamo poveikio MAOI vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 2 savaitėms iki remifentanilio vartojimo.**

- 4.6 skyrius

Įspėjimą reikia įrašyti/pakeisti kaip nurodyta toliau:

Gimdymas ir išstūmimas

Duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti [vaistinio preparato pavadinimas] vartoti gimdymo arba cezario pjūvio operacijos metu, nepakanka. Remifentanilis prasiskverbia per placentos barjerą, o fentanilio analogai vaikams gali sukelti kvėpavimo slopinimą. **Jeį remifentanilis vis dėlto skiriamas, pacientę ir naujagimį reikia stebėti, ar neatsiranda pernelyg stiprios sedacijos ar kvėpavimo slopinimo požymių (žr. 4.4 skyrių).**

- 4.8 skyrius

Toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, kurio dažnis nežinomas, turėti būti įtrauktas prie OSK Psichikos sutrikimai:

### **Nutraukimo sindromas**

Toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, kurio dažnis nežinomas, turėti būti įtrauktas prie OSK Širdies sutrikimai:

### **Aritmija**

Toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, kurio dažnis yra dažnas, turėti būti įtrauktas prie OSK Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai:

### **Kosulys**

### **Pakuotės lapelis**

2. Kas žinotina prieš vartojant [vaisto pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

### **Prieš pradėdami vartoti remifentanilio, pasakykite gydytojui, jei:**

**- Jūs arba bet kuris Jūsų šeimos narys kada nors piktnaudžiavote alkoholiu, receptiniais vaistais ar nelegaliais narkotikais arba buvote nuo jų priklausomi (buvo „priklausomybė“).**

**- Jūs rūkote.**

**- Jūs kada nors turėjote nuotaikos sutrikimų (depresijos, nerimo ar asmenybės sutrikimų) arba buvote gydomi psichiatro dėl kitų psichikos ligų.**

**Šio vaisto sudėtyje yra remifentanilio, kuris yra opioidinis vaistas. Pakartotinai vartojant opioidinius skausmą malšinančius vaistus, vaistas gali būti mažiau veiksmingas (prie jo priprasite). Tai taip pat gali sukelti priklausomybę ir piktnaudžiavimą, kuris gali sukelti gyvybei pavojingą perdozavimą. Jei nerimaujate, kad galite tapti priklausomi nuo [vaisto pavadinimas], svarbu pasitarti su gydytoju.**

**Retkarčiais buvo pranešta apie nutraukimo reakcijas, įskaitant greitą širdies plakimą, aukštą kraujospūdį ir neramumą, staiga nutraukus gydymą šiuo vaistu, ypač kai gydymas truko ilgiau nei 3 dienas (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu Jums pasireiškė šie simptomai, gydytojas gali vėl paskirti vaisto ir palaipsniui mažinti dozę.**

Kiti vaistai ir [vaisto pavadinimas]

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate:

- vaistų, vartojamų kraujospūdžiui mažinti arba širdies ligoms gydyti (pvz., beta adrenoblokatorių arba kalcio kanalų blokatorių);

**- vaistų, skirtų depresijai gydyti, tokių kaip selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ir monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI). Šių vaistų nerekomenduojama vartoti kartu su [vaisto pavadinimas], nes jie gali padidinti serotonino sindromo – galimai pavojingos gyvybei būklės – pasireiškimo riziką.**

Kartu vartojant [vaisto pavadinimas] ir raminamuosius vaistus, tokius kaip benzodiazepinai ar susiję vaistai, padidėja mieguistumo, kvėpavimo pasunkėjimo (kvėpavimo slopinimo), komos rizika ir gali kilti pavojus gyvybei. Dėl šios priežasties kartu vartoti reikia tik tada, kai kiti gydymo būdai neįmanomi. **Kartu vartojant opioidus ir vaistus, kuriais gydoma epilepsija, nervų pažaidos sukeltas skausmas ar nerimas (gabapentiną ir pregabalina), padidėja opioidų perdozavimo, kvėpavimo slopinimo rizika ir gali kilti pavojus gyvybei.**

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Šio vaisto saugumas nėščioms moterims nėra visiškai nustatytas. Šį vaistą nėščioms moterims galima skirti tik tuo atveju, jei gydytojas mano, kad nauda motinai viršija bet kokią galimą riziką vaisiui.

**Jei Jums šio vaisto skiriama gimdymo metu arba artėjant gimdymui, tai gali turėti įtakos Jūsų kūdikio kvėpavimui. Jūs ir Jūsų kūdikis būsite stebimi dėl per didelio mieguistumo ir kvėpavimo pasunkėjimo požymių.**

4. Galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turėtų būti įtraukta į 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“, nurodant, kad jos dažnis nežinomas. Ji turėtų pakeisti kitas esamas nacionalines formuluotes dėl gydymo [vaisto pavadinimas] nutraukimo/galimo nutraukimo sindromo ir kt.:

**Nutraukimo sindromas (gali pasireikšti šiais šalutiniais reiškiniais: padažnėjęs širdies susitraukimų dažnis, aukštas kraujospūdis, neramumas ar susijaudinimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nerimas, šaltkrėtis, drebulys ir prakaitavimas)**

Šią nepageidaujamą reakciją reikia įtraukti į 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“, nurodant, kad jos dažnis nežinomas:

**Nereguliarus širdies plakimas (aritmija)**

Šią nepageidaujamą reakciją reikia įtraukti į 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“, nurodant, kad jos dažnis yra dažnas:

**Kosulys**

### **III priedas**

#### **Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2022 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2022-03-13
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2022-05-12