

## **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 remifentanila periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos klīnisko pētījumu un literatūras datus par mijiedarbību ar gabapentinoīdu grupas līdzekļiem (gabapentīnu un pregabalīnu), *PRAC* uzskata, ka remifentanila un gabapentinoīdu grupas līdzekļu (gabapentīna un pregabalīna) mijiedarbība ir pierādīta. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi remifentanilu saturošo zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Ņemot vērā literatūrā un spontānos ziņojumos pieejamos datus par mijiedarbību ar serotonīnergiskiem līdzekļiem/serotonīna sindromu, tai skaitā par 1 gadījumu, kad pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas blakusparādība izzuda, bet pēc lietošanas atsākšanas - atjaunojās, *PRAC* uzskata, ka mijiedarbība starp remifentanilu un serotonīnergiskajiem līdzekļiem ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi remifentanilu saturošo zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par ļaunprātīgu zāļu lietošanu un atkarību (opioīdu lietošanas traucējumi) un abstinences sindromu, kā arī ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp remifentanilu un ļaunprātīgu zāļu lietošanu un atkarību (opioīdu lietošanas traucējumi), un abstinences sindromu ir pierādīta. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi remifentanilu saturošo zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Ņemot vērā klīniskajos pētījumos un literatūrā pieejamos datus par elpošanas nomākumu, kas saistīts ar zāļu lietošanu dzemdību sāpju mazināšanai neatbilstoši reģistrētām indikācijām, kā arī ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp remifentanila lietošanu dzemdību sāpju mazināšanai un elpošanas nomākumu, ir pierādīta. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi remifentanilu saturošo zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Ņemot vērā spontānajos ziņojumos pieejamos datus par aritmiju, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp remifentanila lietošanu un aritmiju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi remifentanilu saturošo zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Ņemot vērā klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par klepu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp remifentanila lietošanu un klepu ir pierādīta. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi remifentanilu saturošo zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

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 remifentanilu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu remifentanilu, 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 remifentanilu, 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 jāveic zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts ir pārsvītrots)**

#### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Informācijā par brīdinājumiem ir jāveic šādi grozījumi:

Launprātīga zāļu lietošana

Tāpat kā citi opioīdi, arī Ultiva var izraisīt atkarību.

**Pierašana un opioīdu lietošanas traucējumi (launprātīga lietošana un atkarība)**

**Pēc atkārtotas opioīdu lietošanas var rasties pierašana, fiziska un psiholoģiska atkarība, kā arī opioīdu lietošanas traucējumi (OLT). Launprātīga vai apzināti neatbilstoša opioīdu lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāves iestāšanos. Lielāks OLT risks ir pacientiem ar psihoaktīvu vielu lietošanas traucējumiem (tai skaitā alkoholismu) personiskajā vai ģimenes anamnēzē (vecākiem vai brāļiem un māsām), pacientiem, kas pašlaik lieto tabaku, kā arī pacientiem ar citiem psihiskās veselības traucējumiem (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem).**

Terapijas pārtraukšana **un abstinences sindroms**

Atkārtota lietošana ar īsiem intervāliem ilgstoši var izraisīt abstinences sindroma attīstību pēc terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos pēc pēkšņas [zāļu nosaukums] Ultiva lietošanas pārtraukšanas, īpaši ja zāles lietotas ilgāk par trīs dienām, ziņots par simptomiem, tostarp tahikardiju, hipertensiju un aģitāciju. Ziņotajos gadījumos labvēlīga ietekme bija remifentanila lietošanas atsākšanai un pakāpeniskai pārtraukšanai. Intensīvās aprūpes nodaļā esošiem pacientiem, kuriem tiek veikta plaušu mehāniskā ventilācija, [zāļu nosaukums] nav ieteicams lietot ilgāk par 3 dienām.

- 4.5. apakšpunkts

Informācijā par blakusparādībām ir jāveic šādi grozījumi:

Sedatīvie līdzekļi, piemēram, benzodiazepīni un tiem radniecīgas zāles: opioīdu un sedatīvo līdzekļu, piemēram, benzodiazepīnu vai tiem radniecīgu zāļu vienlaicīga lietošana, paaugstina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku, jo summējas visu šo zāļu nomācošā iedarbība uz CNS. Vienlaicīgas lietošanas devai un ilgumam ir jābūt ierobežotam (skatīt 4.4. apakšpunktu). **Vienlaicīga opioīdu un gabapentinoīdu (gabapentīnu vai pregabalīnu) grupas līdzekļu lietošana paaugstina opioīda pārdozēšanas, elpošanas nomākuma un nāves risku.**

**Remifentanila un serotonīnerģisku līdzekļu, piemēram, selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoru (SSAI), serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistīšanās inhibitoru (SNAI) vai monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) vienlaicīga lietošana, var paaugstināt serotonīna sindroma, t.i., potenciāli dzīvībai bīstama stāvokļa, risku. Lietojot vienlaikus ar MAOI, jāievēro piesardzība. Neatgriezeniskas darbības MAOI lietošana jāpārtrauc vismaz 2 nedēļas pirms remifentanila ievadīšanas.**

- 4.6. apakšpunkts

Apakšpunktā ir jāveic šādi grozījumi:

Dzemdību darbība un dzemdības

Nav pietiekami daudz datu, lai [zāļu nosaukums] ieteiktu lietošanai dzemdību un ķeizargrieziena gadījumā. Ir zināms, ka remifentanils šķērso placentas barjeru un ka fentanila analogi var izraisīt elpošanas nomākumu bērnam. **Ja remifentanils tomēr tiek lietots, neraugoties uz iepriekš minētajiem faktiem, jānovēro, vai pacientei un jaundzimušajam nerodas pārmērīgas sedācijas vai elpošanas nomākuma pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

- 4.8. apakšpunkts

OSK grupa "Psihiskie traucējumi" ir jāpapildina ar šādu nevēlamo blakusparādību, norādot biežumu "nav zināmi":

### **Abstinences sindroms**

OSK grupa "Sirds funkcijas traucējumi" ir jāpapildina ar šādu nevēlamo blakusparādību, norādot biežumu "nav zināmi":

### **Aritmija**

OSK grupa "Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības" ir jāpapildina ar šādu nevēlamo blakusparādību, norādot biežumu "bieži":

### **Klepus**

## **Lietošanas instrukcija**

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

### **Pirms remifentanila ievadīšanas konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:**

- **ja Jūs vai kāds Jūsu ģimenes loceklis kādreiz ir ļaunprātīgi lietojis vai bijis atkarīgs no alkohola, recepšu zālēm vai nelegālām psihoaktīvām vielām ("atkarība");**
- **ja Jūs smēķējat;**
- **ja Jums jebkad iepriekš ir bijuši garastāvokļa traucējumi (depresija, trauksme vai personības traucējumi) vai psihiatrs ir Jums ārstējis kādus citus psihiskus traucējumus.**

**Šīs zāles satur remifentanilu, kas ir opioīdu grupas zāles. Pēc opioīdu grupas pretsāpju līdzekļu atkārtotas lietošanas var samazināties šo zāļu efektivitāte (Jūs pierodat pie tām). Tās var izraisīt arī atkarību un ļaunprātīgu lietošanu, kuras rezultāts var būt dzīvībai bīstama pārdozēšana. Ja Jums ir bažas par iespējamu atkarības rašanos no [zāļu nosaukums], ir svarīgi konsultēties ar ārstu.**

**Atsevišķos gadījumos, kad šo zāļu lietošana tika pārtraukta pēkšņi, īpaši gadījumos, kad tās tika lietotas ilgāk par 3 dienām, tika novērota abstinences reakcija, tai skaitā paātrināta sirdsdarbība, augsts asinsspiediens un nemiers (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Šo simptomu rašanās gadījumā ārsts var atsākt remifentanila ievadīšanu un tad pakāpeniski samazināt tā devu.**

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat:

- zāles sirdsdarbības traucējumu vai paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, piemēram, bēta blokatorus vai kalcija kanāla blokatorus;
- **zāles depresijas ārstēšanai, piemēram, selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitorus (SSAI), serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistīšanās inhibitorus (SNAI) vai monoamīnoksidāzes inhibitorus (MAOI). Šo zāļu un [zāļu nosaukums] vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo tas var paaugstināt serotonīna sindroma, dzīvību iespējami apdraudoša stāvokļa, risku.**

[Zāļu nosaukums] un sedatīvu līdzekļu, piemēram, benzodiazepīnu vai tiem radniecīgu zāļu lietošana paaugstina miegainības, apgrūtinātas elpošanas (elpošanas nomākuma) un komas risku, un var būt bīstama dzīvībai. Šī iemesla dēļ vienlaicīgu lietošanu var apsvērt tikai tad, ja nav citu ārstēšanas iespēju. **Opioīdu un zāļu epilepsijas, neirālas izcelsmes sāpju vai trauksmes ārstēšanai (gabapentīns vai pregabalīns) vienlaicīga lietošana paaugstina opioīda pārdozēšanas un elpošanas nomākuma risku, un var būt bīstama dzīvībai.**

Grūtniecība un barošana ar krūti

Šo zāļu drošums grūtniecēm nav pilnīgi pierādīts. Šīs zāles grūtniecēm drīkst lietot tikai tad, ja ārsts uzskata, ka ieguvums, kādu to lietošana sniedz mātei, pārsniedz iespējamo risku auglim.

**Ja šīs zāles Jums tiek ievadītas dzemdību laikā vai īsi pirms bērna dzimšanas brīža, tās var ietekmēt Jūsu bērna elpošanu. Jūs un jūsu bērns tiksiet uzraudzīti, vai neparādās pārmērīgas miegainības un apgrūtinātas elpošanas pazīmes.**

4. Iespējamās blakusparādības

4. punkts ir jāpapildina ar turpmāk nosauktajām nevēlamajām blakusparādībām. Iespējamās blakusparādības ar biežumu “nav zināmi”. Šis teksts jāizmanto, lai aizstātu citus, nacionālajā dokumentā izteiktus paziņojumus par [zāļu nosaukums] terapijas pārtraukšanu/iespējamo abstinences sindromu u.c.: **Abstinences sindroms (var izpausties ar šādām blakusparādībām: paātrināta sirdsdarbība, augsts asinsspiediens, nemiera vai uzbudinājuma sajūta, slikta dūša, vemšana, caureja, trauksme, drebuli, trīce un svišana)**

4. punkts ir jāpapildina ar turpmāk nosauktajām nevēlamajām blakusparādībām. Iespējamās blakusparādības ar biežumu “nav zināmi”.

**Neregulāra sirdsdarbība (aritmija)**

4. punkts ir jāpapildina ar turpmāk nosauktajām nevēlamajām blakusparādībām. Iespējamās blakusparādības ar sastopamības biežumu “bieži”:

**Klepus**

**III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2022. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	13/03/2022
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	12/05/2022