

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para remifentanilo, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la interacción con los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) procedentes de los ensayos clínicos y las publicaciones médicas, el PRAC considera demostrada una interacción entre el remifentanilo y los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina). El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen remifentanilo se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre las interacciones con los fármacos serotoninérgicos/el síndrome serotoninérgico procedentes de las publicaciones médicas y las notificaciones espontáneas que, en un caso concreto, incluyen una retirada y reexposición positivas, el PRAC considera que una interacción entre el remifentanilo y los fármacos serotoninérgicos es, como mínimo, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen remifentanilo se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre el abuso y dependencia de sustancias (trastorno por consumo de opiáceos) y el síndrome de abstinencia procedentes de las publicaciones médicas y las notificaciones espontáneas, y en vista de la existencia de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera demostrada una relación causal entre el remifentanilo y el abuso y dependencia de sustancias (trastorno por consumo de opiáceos) y el síndrome de abstinencia. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen remifentanilo se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre la depresión respiratoria asociada al tratamiento extraoficial de los dolores del parto procedentes de los ensayos clínicos y las publicaciones médicas, y en vista de la existencia de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera demostrada una relación causal entre el uso de remifentanilo para el tratamiento de los dolores del parto y la depresión respiratoria. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen remifentanilo se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre la arritmia procedentes de las notificaciones espontáneas, el PRAC considera que una relación causal entre el remifentanilo y la arritmia es, como mínimo, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen remifentanilo se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre la tos procedentes de los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas, el PRAC considera demostrada una relación causal entre el remifentanilo y la tos. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen remifentanilo se debe modificar en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para remifentanilo, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) remifentanilo no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen remifentanilo y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s)
por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se deben modificar las advertencias según se indica a continuación:

~~Uso abusivo del fármaco~~

~~Como con otros fármacos opiáceos, Ultiva puede producir dependencia.~~

Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El abuso o uso indebido intencionado de opioides puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

Interrupción del tratamiento **y síndrome de abstinencia**

La administración repetida a intervalos cortos durante períodos prolongados puede dar lugar al desarrollo del síndrome de abstinencia tras la interrupción del tratamiento.

Tras la retirada del tratamiento de [nombre del producto] ~~tras la retirada de Ultiva~~ se ha informado con poca frecuencia de síntomas como taquicardia, hipertensión y agitación, particularmente tras su retirada abrupta después de una administración prolongada de más de 3 días. Cuando aparecen, la reintroducción y disminución paulatina de la perfusión han sido beneficiosas. No se recomienda el uso de [nombre del producto] en pacientes con cuidados intensivos con ventilación mecánica para un tratamiento que dure más de 3 días.

- Sección 4.5

Las interacciones se deben modificar según se indica a continuación:

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados: el uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a la suma del efecto depresor del SNC. La dosis y la duración del tratamiento concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4). **El uso concomitante de opiáceos y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta al riesgo de sobredosis por opiáceos, depresión respiratoria y muerte.**

La administración concomitante de remifentanilo con un fármaco serotoninérgico como, por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) puede aumentar el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal denominada síndrome serotoninérgico. Se debe tener precaución al administrar IMAO de forma concomitante. Se debe interrumpir el tratamiento con IMAO irreversibles al menos 2 semanas antes de utilizar remifentanilo.

- Sección 4.6

Esta sección se debe modificar según se indica a continuación:

Parto y alumbramiento

No se dispone de un número de datos suficiente para recomendar el uso de [nombre del producto] durante un parto o cesárea. Se sabe que remifentanilo atraviesa la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño. **Si, pese a todo, se acaba administrando remifentanilo, se debe controlar al paciente y recién nacido por si presentaran signos de sedación excesiva o depresión respiratoria (ver sección 4.4).**

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección del SOC "Trastornos psiquiátricos" con una frecuencia no conocida:

Síndrome de abstinencia

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección del SOC "Trastornos cardiacos" con una frecuencia no conocida:

Arritmia

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección del SOC "Trastornos respiratorios, torácicos y medianísticos" con una frecuencia frecuente:

Tos

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar remifentanilo si:

- **Usted o alguien de su familia alguna vez han abusado o tenido dependencia del alcohol, los medicamentos con receta o las drogas ilegales ("adicción").**
- **Es fumador.**
- **Alguna vez ha presentado problemas del estado de ánimo (depresión, ansiedad o trastorno de la personalidad) o le ha tratado un psiquiatra por otras enfermedades mentales.**

Este medicamento contiene remifentanilo que es un opiáceo. El uso repetido de opiáceos puede hacer que el medicamento pierda eficacia (se acostumbra a su efecto). También puede causar dependencia y abuso, lo que a su vez puede provocar una sobredosis potencialmente mortal. Si le preocupa que pueda volverse dependiente de [nombre del producto], es importante que consulte a su médico.

Ocasionalmente se han notificado reacciones de abstinencia (p. ej., latidos cardiacos rápidos, hipertensión arterial y agitación) tras la suspensión repentina del tratamiento con este medicamento, especialmente cuando el tratamiento se administró durante más de 3 días (ver también la sección 4. Posibles efectos adversos). Si presenta estos síntomas, es posible que su médico reanude el tratamiento con el medicamento y reduzca la dosis gradualmente.

Uso de [nombre del producto] con otros medicamentos

En particular informe a su médico o farmacéutico si toma:

- Medicamentos para el corazón o la tensión, como beta-bloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio.
- **Medicamentos para tratar la depresión como, por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). No se recomienda utilizar estos medicamentos al mismo tiempo que [nombre del producto], ya que pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal.**

El uso concomitante de [nombre del producto] y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, aumenta el riesgo de adormecimiento, dificultad para respirar (depresión respiratoria), coma y puede poner en riesgo la vida del paciente. Debido a esto, el uso concomitante con estos medicamentos solo se debe considerar cuando no sean posibles otras opciones de tratamiento. **El uso concomitante de opiáceos y otros fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, el dolor nervioso o la ansiedad (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis por opiáceos y depresión respiratoria, y puede ser potencialmente mortal.**

Embarazo y lactancia

No se ha establecido completamente la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas. Este medicamento solo se debe administrar a mujeres embarazadas si el médico considera que el beneficio para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto.

Si recibe este medicamento durante el parto o poco antes del alumbramiento, puede afectar a la respiración de su bebé. Se les supervisará tanto a usted como a su bebé por si presentaran signos de somnolencia excesiva o dificultad para respirar.

4. Posibles efectos adversos

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección 4. Posibles efectos adversos con una frecuencia no conocida. Sustituirá a cualquier otro texto nacional existente sobre la suspensión del tratamiento con [nombre del producto]/un posible síndrome de abstinencia, etc.:

Síndrome de abstinencia (puede manifestarse con la aparición de los siguientes efectos adversos: latido cardiaco aumentado, hipertensión arterial, sensación de agitación o inquietud, náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración)

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección 4. Posibles efectos adversos con una frecuencia no conocida.

Latido cardiaco irregular (arritmia)

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección 4. Posibles efectos adversos con una frecuencia frecuente.

Tos

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de enero de 2022
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	13 de marzo de 2022
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	12 de mayo de 2022