

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt remifentaniilia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat, kliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot yhteisvaikutuksista gabapentinioidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) kanssa, PRAC katsoo, että remifentaniilin ja gabapentinioidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) välinen yhteisvaikutus on varmistettu. PRAC katsoo, että remifentaniilia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Ottaen huomioon saatavilla olevat, kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista peräisin olevat tiedot yhteisvaikutuksista serotonergisten aineiden kanssa / serotoniinioireyhtymästä, mukaan lukien yhden tapauksen, jossa oireet hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen ja uusiutuivat hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen, PRAC katsoo, että remifentaniilin ja serotonergisten aineiden välinen yhteisvaikutus on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoo, että remifentaniilia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Ottaen huomioon saatavilla olevat, kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista peräisin olevat tiedot lääkkeiden väärinkäytöstä ja riippuvuudesta (opioidien käyttöhäiriöstä) ja vieroitusoireyhtymästä sekä todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että remifentaniilin ja lääkkeiden väärinkäytön, riippuvuuden (opioidien käyttöhäiriön) sekä vieroitusoireyhtymän välinen syy-yhteys on varmistettu. PRAC katsoo, että remifentaniilia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Ottaen huomioon saatavilla olevat, kliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot hengityslamasta tilanteissa, joissa valmistetta on käytetty käyttöaiheesta poikkeavasti synnytyskipujen hoitoon, sekä todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että remifentaniilin synnytyskipujen hoitoon käyttämisen ja hengityslaman välinen syy-yhteys on varmistettu. PRAC katsoo, että remifentaniilia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Ottaen huomioon saatavilla olevat, spontaaneista raporteista peräisin olevat tiedot rytmihäiriöistä, PRAC katsoo, että remifentaniilin ja rytmihäiriöiden välinen syy-yhteys on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoo, että remifentaniilia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Ottaen huomioon saatavilla olevat, kliinisistä tutkimuksista ja spontaaneista raporteista peräisin olevat tiedot yskästä, PRAC katsoo, että remifentaniilin ja yskän välinen syy-yhteys on varmistettu. PRAC katsoo, että remifentaniilia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Remifentaniilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että remifentaniilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin remifentaniilia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita ja hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

## **Valmisteyhteenvedo**

- Kohta 4.4

Varoituksia on muutettava seuraavasti:

~~Väärinkäyttö~~

~~Muiden opioidien tavoin Ultiva voi aiheuttaa riippuvuutta.~~

### **Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)**

**Opioidien toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön (OUD). Opioidien väärinkäyttö tai tahallinen ohjeiden vastainen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisriski on suurentunut potilailla, joilla tai joiden sukulaisilla (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden (mukaan lukien alkoholin) käytön ongelmia, tupakoitsijoilla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyshäiriöitä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriöitä).**

Hoidon keskeyttäminen **ja vieroitusoireyhtymä**

**Lyhyin aikavälein toistuva, pitkään jatkuva käyttö voi johtaa vieroitusoireyhtymän kehittymiseen hoidon lopettamisen jälkeen.** [Valmisteen nimi]-hoidon ~~Ultiva~~-hoidon äkillisen keskeyttämisen yhteydessä on raportoitu harvoin sydämen tiheälyöntisyyttä, verenpaineen kohoamista ja agitaatiota erityisesti yli kolme päivää jatkuneen hoidon yhteydessä. Näissä tapauksissa infuusion uudelleenaloittamisesta ja asteittaisesta vähentämisestä on ollut hyötyä. Hengityskoneessa oleville tehohoitopotilaille [valmisteen nimi]-valmistetta ei suositella käytettäväksi yli kolmen päivän ajan.

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutuksia on muutettava seuraavasti:

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet: Opioidien käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä keskushermostoa lamaavan additiivisen vaikutuksen takia. Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annosta ja hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). **Opioidien ja gabapentinioidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö suurentaa opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.**

**Remifentaniilin käyttäminen samanaikaisesti serotonergisten aineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) kanssa voi suurentaa mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinireyhtymän riskiä. MAO-estäjien samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta. Irreversiibelien MAO-estäjien käyttö on lopetettava vähintään 2 viikkoa ennen remifentaniilin käyttämistä.**

- Kohta 4.6:

Kohtaa on muutettava seuraavasti:

Synnytys

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta [valmisteen nimi]-valmisteen käyttöä voitaisiin suositella synnytyksen tai keisarileikkauksen yhteydessä. Tiedetään, että remifentaniili läpäisee istukan, ja fentanyylianalogit voivat aiheuttaa lapselle hengityksen salpaantumista. **Jos remifentaniilia kuitenkin käytetään, on potilasta ja vastasyntyntä seurattava liiallisen sedaation tai hengityslaman varalta (ks. kohta 4.4).**

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokkaan "Psykkiset häiriöt" yleisyydellä tuntematon:

#### **Vieroitusoireyhtymä**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokkaan "Sydän" yleisyydellä tuntematon:

#### **Rytmihäiriö**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokkaan "Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina" yleisyydellä yleinen:

#### **Yskä**

### **Pakkausseloste**

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat [valmisteen nimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

#### **Kerro lääkärille, ennen kuin käytät remifentaniilia**

- **jos sinulla tai sukulaisellasi on joskus esiintynyt alkoholin, reseptilääkkeiden tai huumeiden väärinkäyttöä tai riippuvuutta tällaisista aineista ("addiktio")**
- **jos tupakoit**
- **jos sinulla on joskus ollut mielialaongelmia (masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö) tai jos olet ollut psykiatrin hoidossa jonkin muun psyykkisen sairauden vuoksi.**

**Tämä lääke sisältää remifentaniilia, joka on opioideihin kuuluva lääke.**

**Opioidikipulääkkeiden toistuva käyttö voi heikentää lääkkeen tehoa (elimistösi tottuu siihen). Se voi johtaa myös riippuvuuteen ja väärinkäyttöön, joka taas voi johtaa henkeä uhkaavaan yliannostukseen. Jos pelkääät voivasi tulla riippuvaiseksi [valmisteen nimi]-valmisteesta, on tärkeää, että keskustele asiasta lääkärin kanssa.**

**Vieroitusoireita, kuten sydämen nopealyöntisyyttä, korkeaa verenpainetta ja levottomuutta, on toisinaan raportoitu tämän lääkehoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen ja etenkin, jos hoito on kestänyt pidempään kuin kolme päivää (ks. myös kohta 4. Mahdolliset**

**haittavaikutukset). Jos sinulla esiintyy näitä oireita, lääkäri voi aloittaa lääkityksen uudelleen ja pienentää annosta vähitellen.**

Muut lääkevalmisteet ja [valmisteen nimi]

E erityisen tärkeää on kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät

- sydän- tai verenpainelääkkeitä, kuten beetasalpaajia tai kalsiuminsalpaajia
- **masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI) ja monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO-estäjiä). Näiden lääkkeiden ja [valmisteen nimi]-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä se voi suurentaa mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinioireyhtymän riskiä.**

[Valmisteen nimi]-valmisteen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää uneliaisuuden, hengitysvaikeuksien (hengityslaman) ja kooman riskiä, ja voi olla hengenvaarallista. Siksi samanaikaista käyttöä tulee harkita vain, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole. **Opioidien samanaikainen käyttö epilepsian, hermokivun tai ahdistuneisuuden hoitoon käytettävien lääkkeiden (gabapentiinin ja pregabaliinin) kanssa suurentaa opioidien yliannostuksen ja hengityslaman riskiä ja voi olla hengenvaarallista.**

Raskaus ja imetys

Tämän lääkkeen turvallisuutta raskaana olevilla naisilla ei ole täysin varmistettu. Tätä lääkettä saa käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos mahdollinen hyöty katsotaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski.

**Tämän lääkkeen käyttö synnytyksen aikana tai lähellä synnytystä voi vaikuttaa vauvan hengitykseen. Sinua ja lastasi seurataan liiallisen uneliaisuuden ja hengitysvaikeuksien varalta.**

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä kohtaan 4. Mahdolliset haittavaikutukset yleisyydellä tuntematon. Se korvaa aiemmat kansalliset sanamuodot, jotka koskevat [valmisteen nimi]-hoidon lopettamista / mahdollista vieroitusoireyhtymää, jne.:

**Vieroitusoireyhtymä (voi ilmetä seuraavina haittavaikutuksina: syketiheyden nopeutuminen, korkea verenpaine, levottomuus tai kiihtymys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ahdistuneisuus, vilunväristykset, vapina ja hikoilu)**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä kohtaan 4. Mahdolliset haittavaikutukset yleisyydellä tuntematon:

**Epäsäännöllinen sydämensyke (rytmihäiriö)**

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä kohtaan 4. Mahdolliset haittavaikutukset yleisyydellä yleinen:

**Yskä**

**Liite III**

**Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, tammikuu 2022
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	13.03.2022
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	12.05.2022